Guías Prácticas Clínicas

PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE ANTICOAGULACIÓN PARA NIÑOS Y ADOLESCENTES

Aprobadas por la Sociedad Chilena de Hematología SOCHIHEM 2026

Declaración

La presente Guía Clínica de Tratamiento Anticoagulante en Niños y Adolescentes tiene como objetivo proporcionar recomendaciones prácticas, basadas en la mejor evidencia disponible, para apoyar la toma de decisiones en el manejo de pacientes pediátricos que requieren anticoagulación.

Esta guía es una herramienta de apoyo clínico y no reemplaza el juicio médico ni la evaluación individual de cada paciente. Las recomendaciones deben adaptarse a las características clínicas y al balance entre riesgo trombótico y hemorrágico.

Su elaboración se basa en la evidencia científica disponible, recomendaciones de sociedades científicas y experiencia de especialistas en hematología pediátrica.

Conflicto de interés

La guía fue desarrollada mediante trabajo no remunerado por profesionales vinculados a la hematología pediátrica y a la Sociedad Chilena de Hematología (SOCHIHEM).

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Actualización

La guía será revisada y actualizada periódicamente, incorporando nueva evidencia científica y cambios relevantes en las recomendaciones y tratamientos anticoagulantes. Toda modificación será evaluada y aprobada por el grupo responsable de su actualización en SOCHIHEM.

Dirigida a

Esta Guía Clínica de Tratamiento Anticoagulante en Niños y Adolescentes está dirigida a médicos generales, pediatras, hematólogos pediátricos y otros profesionales de la salud que participen en la evaluación, indicación, seguimiento y manejo del tratamiento anticoagulante en niños y adolescentes.

Autores :

Dra. Noemí Aguirre Rioseco. UC- Christus.

Dra. Mirta Cavieres Álvarez. Hospital Dr Luis Calvo Mackenna.

Dr. José Luis Lamas Castellanos. Hospital Dr Sotero del Río.

Dr Pablo Sepúlveda Mercado. Hospital Regional de Talca

Dra. Pamela Zuñiga Contreras. UC- Christus

INDICE

Introducción 4
Epidemiología 4
Tromboembolismo venoso (TEV) 5
Manifestaciones clínicas 6
Indicación de anticoagulación 12
Anticoagulantes utilizados en pediatría 12
Tratamiento anticoagulante 13
Anticoagulantes clásicos 15
Heparina de bajo peso molecular (HBPM) 16
Heparina no fraccionada (HNF) / Heparina estándar / Heparina corriente 21
Antagonistas de la vitamina K (AVK) Acenocumarol/Warfarina 25
Interacciones farmacológicas de los anticoagulantes 30
Manejo de la anticoagulación en niños con trombocitopenia 32
Terapias puentes con heparina en niños con tratamiento anticoagulante 35
Estratificación del riesgo trombótico 37
Puente a HNF en cardiocirugía 38
Anticoagulantes orales directos en pediatría 40
Consideraciones prácticas para el inicio de DOAC 42
Rivaroxabán 43
Apixabán 47
Dabigatrán 51
Estrategias de reversión ante hemorragias graves o cirugías de emergencia .. 56
Manejo general de la hemorragia durante el tratamiento con un DOAC 56
Interacciones farmacológicas de los anticoagulantes 57
¿Cuándo preferir HNF o HBPM en lugar de un DOAC? 58
Contraindicaciones y precauciones para el uso de DOAC 58
Manejo peri quirúrgico frente al uso de ACOD 59
Prioridades para futuras investigaciones con DOAC en pediatría 60
Cambio entre anticoagulantes 61
Anticoagulación en niños con cardiopatías 62
Estudio de trombofilia en niños con tromboembolia venosa (TEV) 64
Síndrome antifosfolípido (SAF) 64
Suspensión temporal del tratamiento anticoagulante 66
Situaciones especiales al seleccionar un anticoagulante 69
Bibliografía 70

Tratamiento anticoagulante en pediatría

Introducción

La anticoagulación en pediatría es esencial para la prevención y el tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV) y arterial. Aunque la trombosis es menos frecuente que en adultos, su incidencia ha aumentado debido al mayor uso de catéteres venosos centrales (CVC), la cirugía cardiovascular, el soporte circulatorio mecánico y la mayor sobrevida de pacientes con enfermedades complejas.

El manejo anticoagulante en niños presenta características propias debido a la hemostasia en desarrollo, que modifica la farmacocinética y farmacodinamia de los anticoagulantes. Por ello, la selección del fármaco, la dosis y la monitorización deben individualizarse según la edad, la indicación clínica, el riesgo hemorrágico, la función renal y hepática, y la necesidad de procedimientos invasivos.

Un tratamiento oportuno, basado en protocolos estandarizados y un seguimiento clínico y de laboratorio adecuado, permite optimizar la eficacia terapéutica y reducir el riesgo de complicaciones

El presente protocolo resume las recomendaciones actuales para el uso seguro y eficaz de los principales anticoagulantes en pediatría, incluyendo indicaciones, dosificación, monitorización, ajuste terapéutico y estrategias de reversión, con base en la evidencia científica y las guías internacionales vigentes.

Los objetivos del tratamiento anticoagulante son:

Prevenir la extensión y la embolización del trombo.
Favorecer la resolución del trombo.
Prevenir la recurrencia del TEV.
Disminuir las complicaciones a largo plazo, especialmente el síndrome postrombótico. (SPT)

Tromboembolismo venoso (TEV)

El TEV comprende la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (TEP). En pediatría, los catéteres venosos centrales (CVC) constituyen el principal factor de riesgo y están presentes en aproximadamente 80–85 % de los casos (1).

Epidemiología

La incidencia de TEV en niños sanos es baja (0,07–0,14 casos por cada 10.000 niños); sin embargo, aumenta de manera muy importante en el contexto hospitalario, donde se observan tasas de 100 a 1000 veces superiores a las de la población general, alcanzando hasta 106 casos por cada 10.000 ingresos.

Los neonatos y los adolescentes constituyen los grupos etarios de mayor incidencia dentro de la población pediátrica.

Los factores de riesgo independientes más significativos incluyen la presencia de dispositivos de acceso venoso central, la estadía en unidad de cuidados intensivos, la ventilación mecánica, la duración de la hospitalización y las infecciones sistémicas.(Tabla 1)

En los neonatos, la elevada incidencia se explica por la inmadurez de su sistema hemostático y la frecuente necesidad de intervenciones invasivas. Sus factores de riesgo específicos incluyen catéteres umbilicales y PICC, prematuridad, cardiopatías congénitas, deshidratación y asfixia perinatal. (Tabla 1)

En los adolescentes, el riesgo de TEV se aproxima progresivamente al perfil observado en adultos jóvenes, impulsado por cambios hormonales, incluido el uso de anticonceptivos combinados con estrógenos, el embarazo y puerperio, y una mayor incidencia de trauma.

La morbilidad asociada al TEV pediátrico es considerable y puede manifestarse tanto de forma aguda, como el TEP, como de forma crónica, mediante el síndrome postrombótico (SPT). De hecho, el TEV es reconocido como la segunda causa más frecuente de daño prevenible en hospitales pediátricos.

Trombosis venosa profunda (TVP): La trombosis venosa profunda (TVP) es la formación de un trombo en una vena profunda que ocasiona obstrucción parcial o completa del flujo venoso. En pediatría, generalmente se asocia a factores de riesgo adquiridos o congénitos, requiere diagnóstico y tratamiento anticoagulante oportunos para prevenir complicaciones como la embolia pulmonar y el SPT.

Embolia pulmonar (TEP): La tromboembolia pulmonar (TEP) es la obstrucción de una o más arterias pulmonares por un trombo, habitualmente procedente de una TVP. Aunque es infrecuente en pediatría, constituye una urgencia potencialmente mortal que requiere diagnóstico y tratamiento anticoagulante oportunos.

Trombosis venosa superficial (TVS): Las TVS asociadas a catéteres venosos periféricos son frecuentes y generalmente no requieren anticoagulación. Se recomienda manejo expectante; la anticoagulación sólo debe considerarse en TVS sintomáticas asociadas a catéter venoso central de inserción periférica.

Tabla 1.- Factores de riesgo para el desarrollo de TEV en niños



CAUSAS DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO (TEV)
EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

FACTORES DE RIESGO MÁS FRECUENTES	OTROS FACTORES DE RIESGO
Catéter venoso central	Insuficiencia cardíaca
Cardiopatía congénita	Enfermedad inflamatoria intestinal
Inmovilización	Determinadas terapias contra el cáncer (p. ej., asparaginasa)
Obesidad	Antecedentes personales o familiares de trombosis
Anticonceptivos que contienen estrógenos	**Trombofilia hereditaria:** • Mutación del factor V Leiden • Mutación de la protrombina G20210A • Deficiencia de proteína S • Deficiencia de proteína C • Deficiencia de antitrombina
Neoplasia maligna (p. ej., leucemia)	Síndrome antifosfolípido
Prematuridad	Síndrome nefrótico
Cirugía, especialmente ortopédica	Gran quemado
Infección sistémica	Anemia de Células Falciformes
Traumatismo grave	Embarazo
	Enfermedad hepática grave
	Anomalías o malformaciones vasculares

PUNTO CLAVE
La presencia de uno o más factores de riesgo aumenta la probabilidad de desarrollar TEV en la población pediátrica.

REFERENCIA:
- SickKids Handbook of Pediatric Thrombosis and Hemostasis. Editors: Victor S. Blanchette, Leonardo R. Brandão, 2025.
- M Albisetti. UpToDate Venous thrombosis and thromboembolism (VTE) in children: Treatment, prevention, and outcome. Last updated: Mar 30, 2026.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la tromboembolia venosa (TEV) en niños dependen de la localización del trombo y del grado de obstrucción del vaso afectado (2).(Figura 1).
Pueden ser sutiles o incluso estar ausentes, especialmente en la trombosis asociada a catéter venoso central (CVC).

Trombosis asociada a CVC
La mayoría de los casos puede ser asintomática. Cuando se manifiesta, puede presentar:

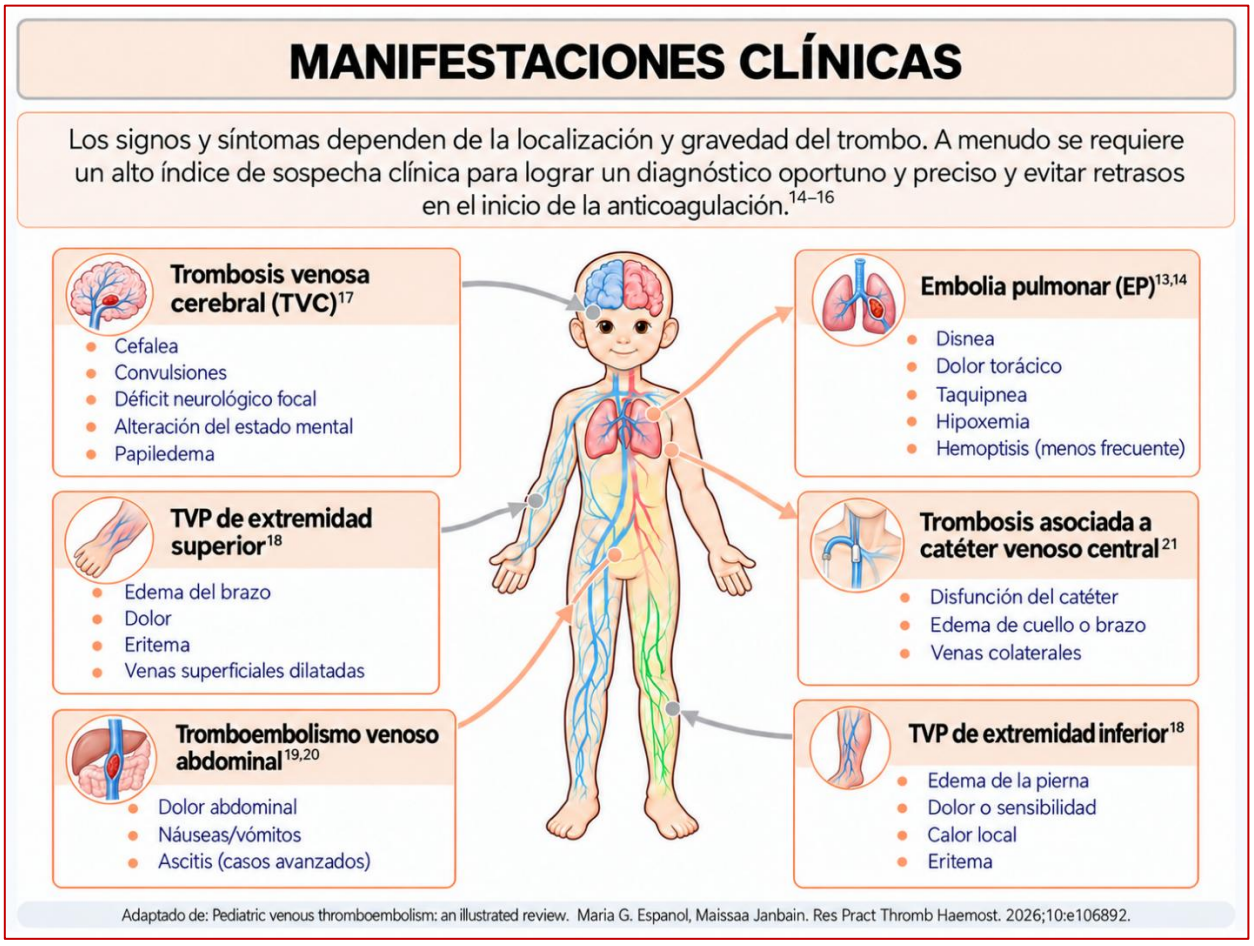
- Pérdida recurrente de la permeabilidad o disfunción del catéter.
- Edema y cambio de coloración de la extremidad afectada.
- Edema facial u otros signos de síndrome de vena cava superior.
- Circulación colateral prominente en la piel del tórax, la espalda, el cuello o la cara.
- Embolia pulmonar.

- Accidente cerebrovascular, en niños con una derivación cardíaca (shunt) de derecha a izquierda.

Trombosis venosa profunda

Las manifestaciones de la trombosis venosa profunda (TVP) varían según el territorio comprometido. La TVP no asociada a CVC puede afectar cualquier sistema venoso, aunque compromete con mayor frecuencia las extremidades inferiores, en particular las venas ilíacas, femorales y poplíteas. (Figura 1)

Figura 1.- Diagnóstico Manifestaciones clínicas (2)



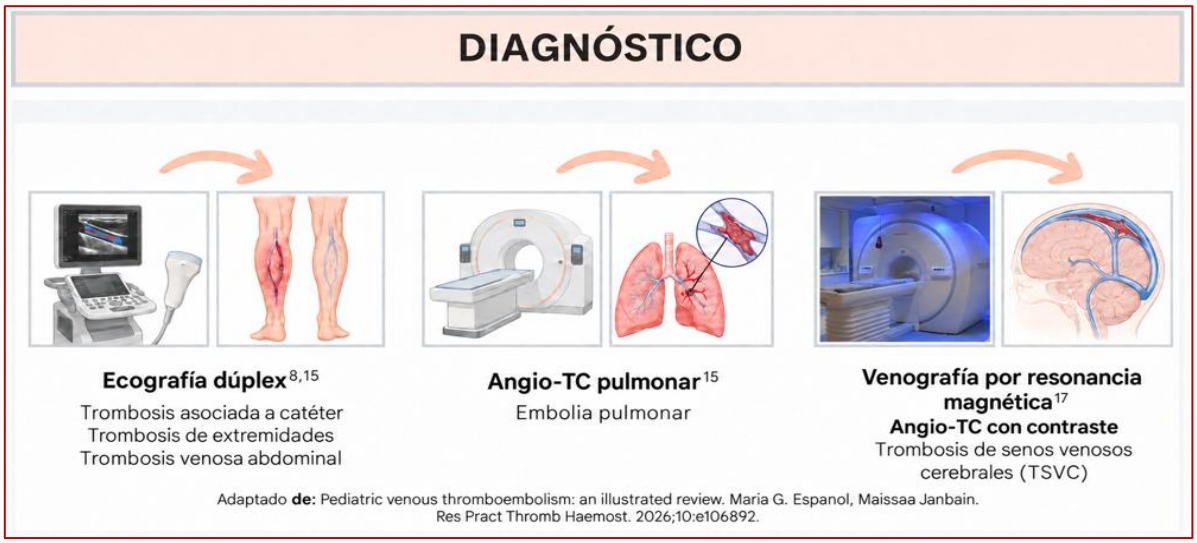
TVP de extremidades inferiores

Puede causar dolor unilateral en la pierna, el glúteo, la región inguinal o el abdomen, junto con edema y cambio de coloración rojiza o violácea. La extremidad afectada también puede presentar un mayor diámetro en comparación con la contralateral. (2,4)

TVP de extremidades superiores
La TVP de extremidades superiores no relacionada con CVC es poco frecuente en niños. Puede manifestarse con edema unilateral y cambio de coloración del brazo o la mano. Si el trombo se extiende a la vena cava superior, puede aparecer edema facial.

Embolia pulmonar
La embolia pulmonar (EP) es poco frecuente en niños. Debe considerarse en el diagnóstico diferencial ante un deterioro cardiorrespiratorio, especialmente en pacientes críticos. Puede manifestarse con dolor pleurítico, taquipnea, tos, taquicardia, disnea aguda o colapso súbito. En los niños más pequeños los síntomas pueden ser inespecíficos. La mayoría de la EP en niños no son masivas, es decir sin compromiso hemodinámico. (2,4)

Figura 2.- Diagnóstico Radiológico (2)



Diagnóstico

Ecografía
Es el estudio diagnóstico inicial de elección en la mayoría de los niños con sospecha de trombosis venosa. La **falta de compresibilidad de la vena**, con o sin visualización de un trombo intraluminal, confirma el diagnóstico. (Figura 2).

Estudios de imagen alternativos
La venografía con contraste, la venografía por resonancia magnética (VRM) con contraste y la venografía por tomografía computada (TC) son alternativas, aunque rara vez son necesarias.

Para diagnosticar una embolia pulmonar en niños, el estudio de imagen de elección es la **angiotomografía pulmonar (angio-TC)**.(2,4)

Conceptos
TEV provocada*: Asociada a un factor de riesgo identificable en los 30 días previos, siendo el catéter venoso central (CVC) el más frecuente.*
TEV no provocada*: Ocurre sin un factor de riesgo desencadenante reconocido.*
TEV clínicamente no sospechada*: Detectada de forma incidental o mediante estudios de cribado,* sin síntomas.
TEV recurrente: Nuevo episodio trombótico o progresión de una trombosis previa confirmada por imágenes (2,3,4)

TEV provocada de bajo riesgo
Los niños con TVP provocada presentan bajo riesgo de recurrencia cuando:

- No tienen antecedentes de TEV.
- La TVP no es grave ni potencialmente mortal.
- No existe embolia pulmonar.
- El factor de riesgo desencadenante es transitorio y se resolvió en ≤6 semanas.
- El trombo se resolvió completamente o es residual no oclusivo a las 6 semanas. (4)

Las Guías actuales de la ASH/ISTH sugieren 6 semanas de tratamiento anticoagulante para muchos pacientes pediátricos con tromboembolismo venoso (TEV) provocado y que presentan bajo riesgo de recurrencia. (4,5)

Se excluyen de esta indicación si presentan

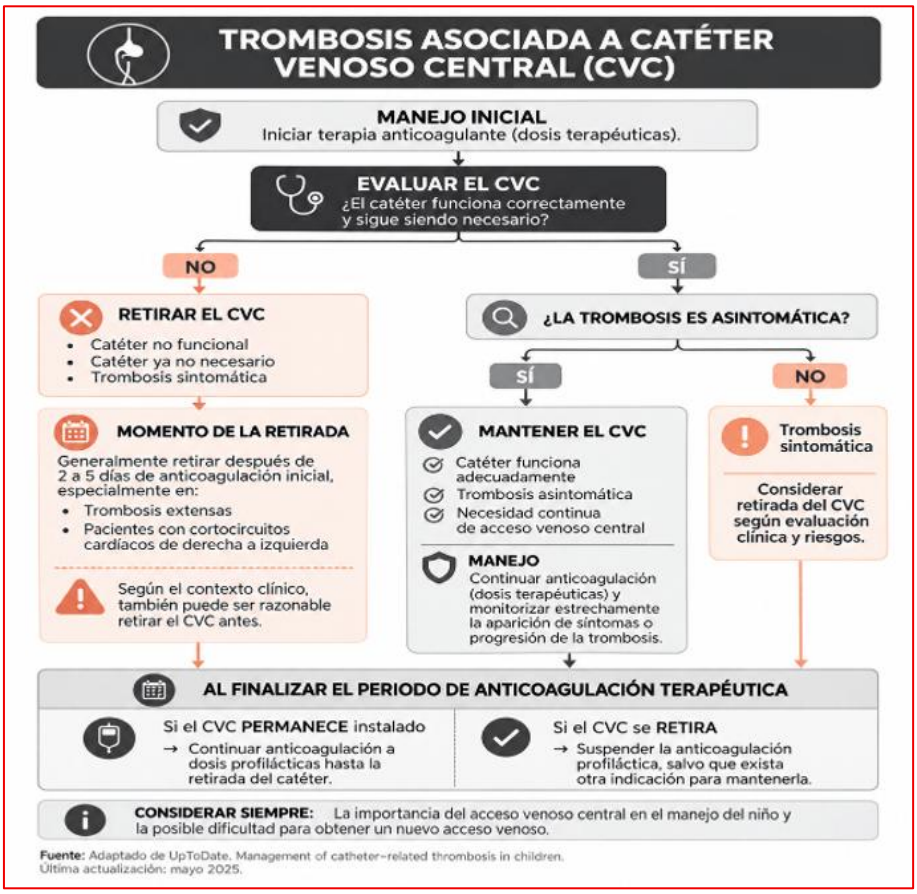
- Antecedentes de TEV recurrente.
- La TVP es grave y potencialmente mortal.
- El paciente presenta embolia pulmonar (EP).
- Persisten los factores de riesgo desencadenantes.
- TEV asociado a cáncer.
- Lupus eritematoso sistémico [LES]).
- El trombo persiste oclusivo en un plazo de seis semanas.
- Anticuerpos antifosfolípidos persistentes
- Trombofilia (4)

En estos pacientes con alto riesgo de recurrencia se indica al menos tres meses de terapia anticoagulante.(3,4)

Trombosis asociada al catéter venoso central (CVC):

Si la trombosis es sintomática o el catéter venoso central (CVC) ya no es necesario o no funciona adecuadamente, se recomienda retirarlo. En cambio, si el CVC funciona correctamente, la trombosis es asintomática y el niño requiere mantener un acceso venoso central, es razonable conservar el catéter, iniciar tratamiento anticoagulante y monitorizar estrechamente la aparición de síntomas o la progresión de la trombosis (4) (Figura 3).

Figura 3.- Trombosis asociada al uso de Catéter Venoso Central (CVC)



TVP no provocada:

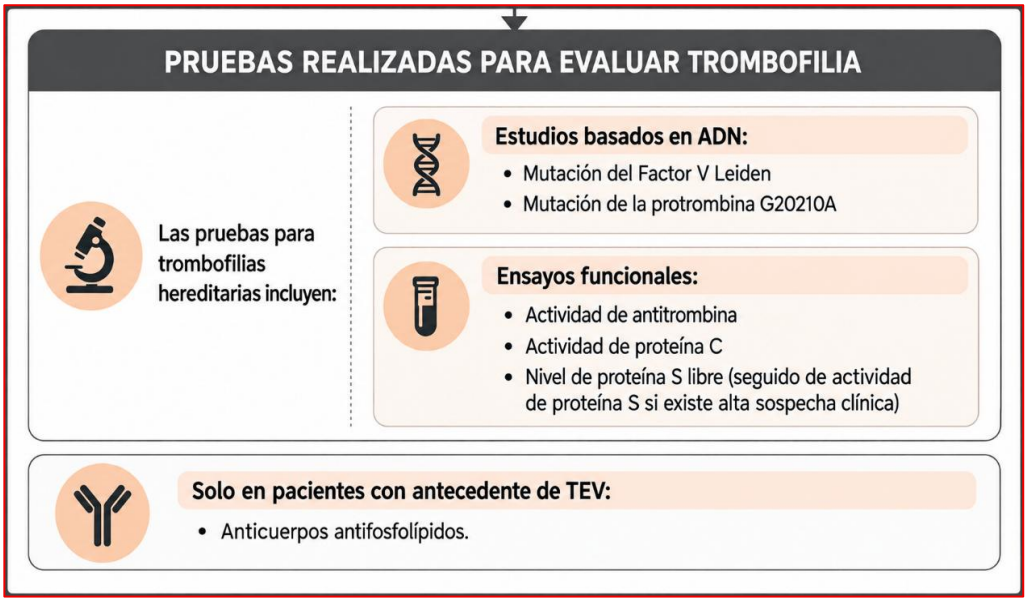
Se considera **no provocada** la trombosis que ocurre sin un factor de riesgo trombótico claro, como la presencia de un catéter venoso central, traumatismo, cirugía o tratamiento con estrógenos. Este tipo de trombosis es poco frecuente en niños(3)

El tratamiento consiste en anticoagulación terapéutica durante **6 a 12 meses**. En niños con episodios recurrentes de TEV no provocado, puede indicarse anticoagulación indefinida. (3,4)

Además, se recomienda evaluar la presencia de trombofilia hereditaria, según el algoritmo y las tablas correspondientes.

El estudio de trombofilia no debe solicitarse de rutina en todos los niños con TEV, ya que rara vez modifica el manejo agudo y sus resultados pueden alterarse durante la fase aguda de la enfermedad (5,6). Por ello, el tratamiento anticoagulante debe iniciarse sin esperar los resultados de estas pruebas (Figura 4)

Figura 4.- Exámenes para evaluar Trombofilia

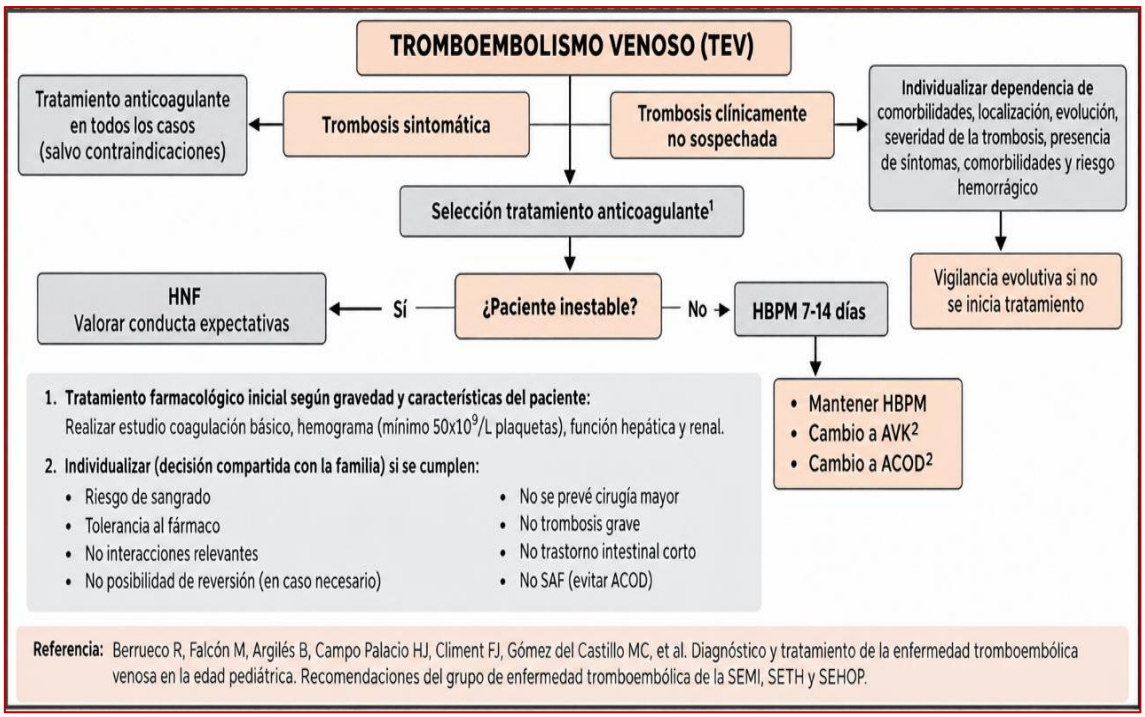


Trombosis venosa clínicamente no sospechada: Antes denominada TVP asintomática es una trombosis detectada incidentalmente, sin signos ni síntomas. Dado su curso generalmente más benigno que la TVP sintomática, la indicación de anticoagulación debe individualizarse según las características del paciente y del trombo. (3,4)

Indicación de anticoagulación

Toda trombosis sintomática debe recibir tratamiento anticoagulante, salvo que exista una contraindicación (3.4) (Figura 5)

Imagen 5.- Indicación de Anticoagulación



Anticoagulantes utilizados en pediatría:

- **Heparinas:** heparina de bajo peso molecular (HBPM), como enoxaparina y dalteparina; y heparina no fraccionada (HNF).(3,4)
- **Antagonistas de la vitamina K (AVK):** warfarina y acenocumarol
- **Anticoagulantes orales directos (ACOD/DOAC):** rivaroxabán dabigatrán y apixabán [4].

Las HBPM, la HNF y los AVK corresponden a los anticoagulantes clásicos, tradicionalmente considerados el estándar de atención en pediatría.

Figura 6.- Esquema general del tratamiento anticoagulante en pediatría.



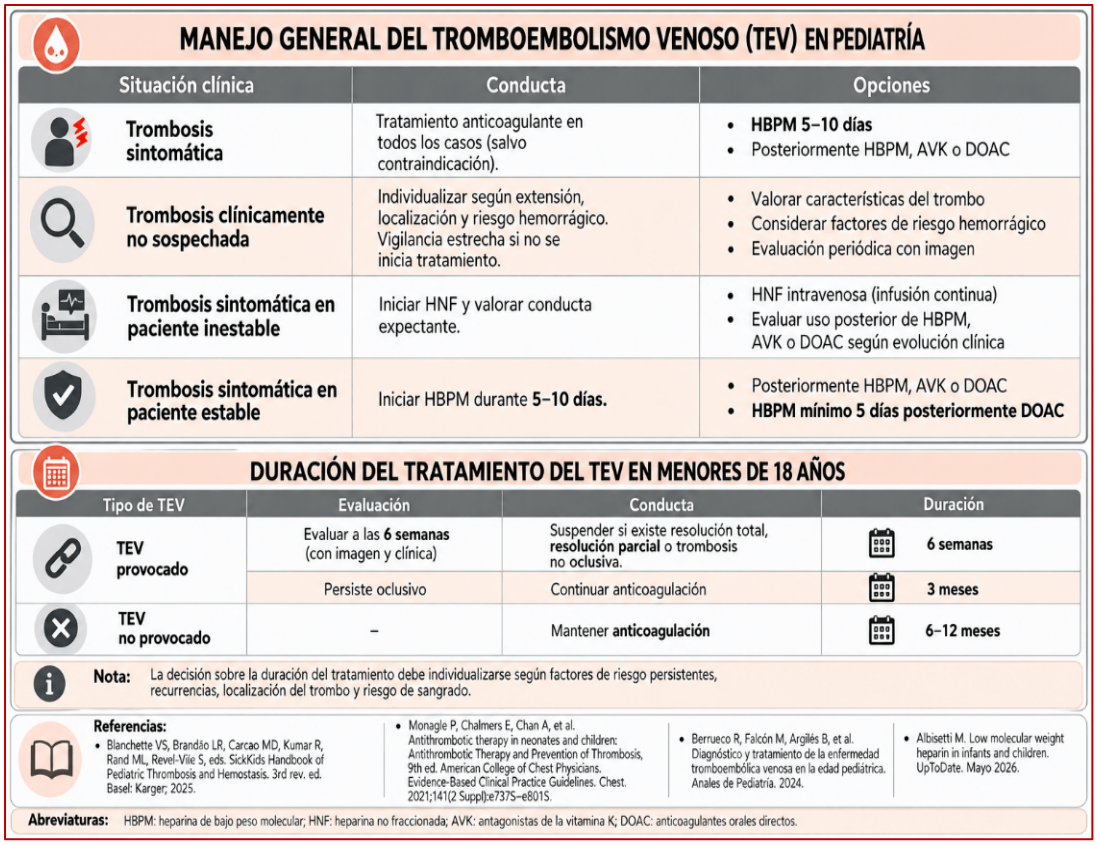
Tratamiento Anticoagulante

Estudio previo al inicio del tratamiento anticoagulante.
Realizar Hemograma, Tiempo de Protrombina, TTPA, función renal y hepática.

Terapia inicial del TEV (primeros 5–10 días)
En niños con **TEV de reciente diagnóstico**, se recomienda iniciar **anticoagulación parenteral durante al menos 5 días**. (Figuras 6 -7)

- **Heparina de bajo peso molecular (HBPM):** Es el tratamiento inicial de elección en la mayoría de los pacientes
- .**Heparina no fraccionada (HNF):** Se prefiere en casos de insuficiencia renal, alto riesgo de sangrado o cuando se prevé la necesidad de interrumpir rápidamente la anticoagulación para cirugías o procedimientos invasivos.

Figura 7.- Manejo inicial y duración del tratamiento del TEV en pediatría.



MANEJO GENERAL DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO (TEV) EN PEDIATRÍA

Situación clínica	Conducta	Opciones
Trombosis sintomática	Tratamiento anticoagulante en todos los casos (salvo contraindicación).	• **HBPM 5–10 días** • Posteriormente HBPM, AVK o DOAC
Trombosis clínicamente no sospechada	Individualizar según extensión, localización y riesgo hemorrágico. Vigilancia estrecha si no se inicia tratamiento.	• Valorar características del trombo • Considerar factores de riesgo hemorrágico • Evaluación periódica con imagen
Trombosis sintomática en paciente inestable	Iniciar HNF y valorar conducta expectante.	• HNF intravenosa (infusión continua) • Evaluar uso posterior de HBPM, AVK o DOAC según evolución clínica
Trombosis sintomática en paciente estable	Iniciar HBPM durante **5–10 días.**	• Posteriormente HBPM, AVK o DOAC • **HBPM mínimo 5 días posteriormente DOAC**

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO DEL TEV EN MENORES DE 18 AÑOS

Tipo de TEV	Evaluación	Conducta	Duración
TEV provocado	Evaluar a las **6 semanas** (con imagen y clínica)	Suspender si existe resolución total, **resolución parcial** o trombosis no **oclusiva.**	**6 semanas**
	Persiste oclusivo	Continuar anticoagulación	**3 meses**
TEV no provocado	–	Mantener **anticoagulación**	**6–12 meses**

Nota: La decisión sobre la duración del tratamiento debe individualizarse según factores de riesgo persistentes, recurrencias, localización del trombo y riesgo de sangrado.

Referencias:

- Blanchette VS, Brandão LR, Carcao MD, Kumar R, Rand ML, Revel-Vilk S, eds. SickKids Handbook of Pediatric Thrombosis and Hemostasis. 3rd rev. ed. Basel: Karger; 2025.
- Monagle P, Chalmers E, Chan A, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2021;141(2 Suppl):e737S–e801S.
- Berrueco R, Falcón M, Argilés B, et al. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa en la edad pediátrica. Anales de Pediatría. 2024.
- Albisetti M. Low molecular weight heparin in infants and children. UpToDate. Mayo 2026.

Abreviaturas: HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; AVK: antagonistas de la vitamina K; DOAC: anticoagulantes orales directos.

Tratamiento de mantención del TEV

Tras los primeros 5–10 días de anticoagulación parenteral, la elección del tratamiento depende de la edad y las características del paciente (3,7,8)

Lactantes <12 meses: La HBPM es el tratamiento de elección. El Acenocumarol puede utilizarse cuando se requiere anticoagulación prolongada. Los ACOD no se recomiendan de rutina por la limitada evidencia de eficacia y seguridad en este grupo etario (4,5).

Niños de 1 a <12 años: Puede utilizarse HBPM, antagonistas de la vitamina K (AVK) o anticoagulantes orales directos (ACOD), según las características clínicas, preferencias, disponibilidad y costo.

Adolescentes ≥12 años: ACOD son la opción preferida por su administración oral la ausencia de control rutinaria, eficacia y seguridad comparables a HBPM y AVK.

Importante: Los ACOD y los AVK deben iniciarse solo después de una fase inicial de anticoagulación parenteral.

Transición del tratamiento
De heparina a AVK: Iniciar el AVK 1–2 días después de comenzar HNF o HBPM y mantener ambas terapias (puente) hasta lograr INR 2,0–3,0 en dos determinaciones consecutivas, separadas por 24 horas.
De Heparina a ACOD: Iniciar el ACOD tras ≥5 días de anticoagulación parenteral:
Desde HBPM: Iniciar al momento de la siguiente dosis de HBPM (o hasta 2 horas antes).
Desde HNF: Iniciar inmediatamente después de suspender la infusión.

Trombo Embolia pulmonar (TEP)

Anticoagulación.
El tratamiento debe iniciarse con un anticoagulante parenteral: heparina de bajo peso molecular (HBPM) o heparina no fraccionada (HNF) durante 5 a 10 días. Luego se mantiene la anticoagulación con un anticoagulante oral directo (ACOD), un antagonista de la vitamina K (AVK) o HBPM.
La duración habitual del tratamiento es de 3 meses para la embolia pulmonar provocada y de 6 a 12 meses para la no provocada (3,4)

Trombólisis y trombectomía: La trombólisis con un agente como tPA o uroquinasa debe individualizarse y considerarse únicamente en niños con embolia pulmonar extensa y compromiso hemodinámico. La trombectomía también puede considerarse ante compromiso cardiovascular; sin embargo, la experiencia en niños es muy limitada.

Duración del tratamiento anticoagulante en Pediatría (2,3,4,5,7)

La duración del tratamiento anticoagulante depende de si el TEV es provocado o no provocado, de la resolución del factor desencadenante y del riesgo de recurrencia. (Tabla 2)
Los factores de riesgo persistentes, la recurrencia, la trombofilia mayor o el cáncer pueden requerir tratamiento prolongado.
La decisión debe individualizarse según el riesgo trombótico y hemorrágico de cada paciente.

Tabla 2 .- Duración del tratamiento anticoagulante en Pediatría

Duración del tratamiento anticoagulante en pediatría

Situación clínica	Duración recomendada	Consideraciones
TEV provocada seleccionada de bajo riesgo	6 semanas (en vez de 3 meses)	Solo si cumple los criterios de bajo riesgo; no extrapolar a todos los TEV provocados.
TEV provocada que no cumple criterios de bajo riesgo	3 meses	Incluye factores de riesgo persistentes; reevaluar individualmente.
Tromboembolismo pulmonar (TEP), incluso si es provocado	3 meses	Excluido explícitamente de la recomendación de 6 semanas.
TEV no provocada (TVP o TEP)	6–12 meses	La guía sugiere este plazo en vez de anticoagulación indefinida.
Factor de riesgo persistente	Al menos 3 meses; considerar prolongar mientras persista el factor	Reevaluar periódicamente el riesgo trombótico y hemorrágico.
TEV recurrente o trombofilia mayor	Tratamiento prolongado o indefinido	Decisión individualizada.
Trombosis venosa cerebral (TVC)	3 meses; considerar hasta 6 meses	Individualizar según persistencia de oclusión, progresión y factores de riesgo.
TEV neonatal	6 semanas–3 meses	Individualizar según sitio, factor desencadenante, riesgo hemorrágico e imágenes de control.

Criterios para considerar 6 semanas

Primer TEV provocada; sin TEP; sin recurrencia; sin trombo oclusivo persistente a las 6 semanas; sin cáncer asociado a TEV; sin anticuerpos antifosfolípidos persistentes ni trombofilia mayor; sin factores de riesgo trombótico en curso.

Referencias:
Monagle P, Azzam M, Bercovitz R, et al. American Society of Hematology/International Society on Thrombosis and Haemostasis 2024 updated guidelines for treatment of venous thromboembolism in pediatric patients. *Blood Adv*. 2025;9(10):2587–2636. doi:10.1182/bloodadvances.2024015328.
Español MG, Janbain M. Pediatric venous thromboembolism: an illustrated review. *Res Pract Thromb Haemost*. 2026;10:e106892.

Anticoagulantes

Heparina de bajo peso molecular (HBPM)

Las HBPM son anticoagulantes derivados de la heparina no fraccionada que potencian la acción de la antitrombina, inhibiendo principalmente el factor Xa y, en menor grado, la trombina (factor IIa).

En pediatría, constituyen el anticoagulante de elección para el tratamiento y la profilaxis del tromboembolismo venoso (TEV), debido a su eficacia, seguridad y respuesta anticoagulante predecible. La enoxaparina es la HBPM más utilizada (9,10,11)

Farmacocinética:
Metabolismo: hepático.
Eliminación: renal

Principales indicaciones:
Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (TEP).
Trombosis asociada a catéter venoso central (CVC).
Profilaxis del TEV en pacientes de alto riesgo.
Terapia puente durante el inicio o suspensión de AVK.
Cardiopatías congénitas y otras enfermedades con riesgo TEV persistente.

Ventajas:
Administración Subcutánea (SC) lo que facilita el manejo ambulatorio.
Alta biodisponibilidad (>90%).
Farmacocinética predecible.
Menor necesidad de monitorización que la heparina no fraccionada.
Menor riesgo de trombocitopenia inducida por heparina y de osteoporosis.

Administración de la HBPM
En dosis terapéuticas se administra por vía subcutánea y cada 12 horas.
En tromboprofilaxis, puede administrarse cada 12 horas o una vez al día, según la indicación clínica y el esquema utilizado (4,8).
Dosis inicial HBPM (Tabla 3)

Administración de HBPM mediante catéter subcutáneo (Insuflon®).
En niños que requieren administración repetida o prolongada de HBPM puede considerarse un catéter subcutáneo permanente (Insuflon®), especialmente para disminuir el número de punciones.
• Confirmar inicialmente una adecuada anticoagulación mediante niveles anti-Xa.
• Administrar la HBPM directamente a través del dispositivo.
• **No realizar flush con solución fisiológica después de la dosis.**
• Evitar o utilizar con especial precaución en prematuros, neonatos de muy bajo peso y pacientes con escaso tejido subcutáneo (Peso inferior a 3 kg) (8,12)

Monitorización:
La eficacia de la HBPM se evalúa mediante la actividad Anti-factor Xa (Anti-Xa), con el objetivo de asegurar una anticoagulación adecuada y minimizar el riesgo de hemorragia o recurrencia trombótica (6,9,12)
La frecuencia de los controles depende de la indicación (tratamiento o profilaxis), la evolución clínica y de factores que puedan alterar la farmacocinética del fármaco. (Tablas 4 y 5).

Primera determinación: Realizar la primera medición del Anti-factor Xa 4–6 horas después de la administración de la segunda o tercera dosis de HBPM (3,8,11,12).

Ajuste de dosis: Repetir la determinación 4 horas después de la nueva dosis.
Una vez alcanzado el rango terapéutico: Espaciar los controles en pacientes con evolución clínica favorable y función renal normal. (Tabla 5)

Tabla 3 .- Dosis inicial de HBPM en niños con función renal conservada

Dosis inicial de HBPM en niños con función renal conservada

FÁRMACO	ANTICOAGULACIÓN TERAPÉUTICA (tratamiento de trombosis)	PROFILAXIS (prevención de trombosis)
Enoxaparina	• **Recién nacidos prematuros:** 2 mg/kg/dosis SC cada 12 horas. • **Recién nacidos a término:** 1,5–1,7 mg/kg/dosis SC cada 12 horas. • **Lactantes ≥ 2 meses, niños y adolescentes:** 1 mg/kg/dosis SC cada 12 horas.	• **Lactantes < 2 meses:** 0,75 mg/kg/dosis SC cada 12 horas o 1,5 mg/kg/dosis SC cada 24 horas. • **Lactantes ≥ 2 meses, niños y adolescentes:** – 0,5 mg/kg SC cada 12 horas. – 1 mg/kg SC cada 24 horas.
Dalteparina	• **Lactantes y niños < 2 años:** 150 UI/kg/dosis SC cada 12 horas. • **Niños de 2 a < 8 años:** 125 UI/kg/dosis SC cada 12 horas. • **Niños > 8 años y adolescentes:** 100 UI/kg/dosis SC cada 12 horas (máximo 18.000 UI/dosis).	• **Lactantes y niños < 50 kg:** 100 UI/kg/dosis SC una vez al día (máximo 5.000 UI/dosis). • **Niños y adolescentes ≥ 50 kg:** 5.000 UI SC una vez al día.

Adaptado de: Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Gottl U, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2021;141(2 Suppl):e737S–e801S; Albisetti M, Chan AKC. Venous thrombosis and thromboembolism (VTE) in children: Treatment, prevention, and outcome. UpToDate. Wolters Kluwer; actualización 2026.

Tabla 4.- Rangos objetivos de la Actividad Anti Factor Xa

OBJETIVOS TERAPÉUTICOS DE LA ACTIVIDAD ANTI-FACTOR Xa

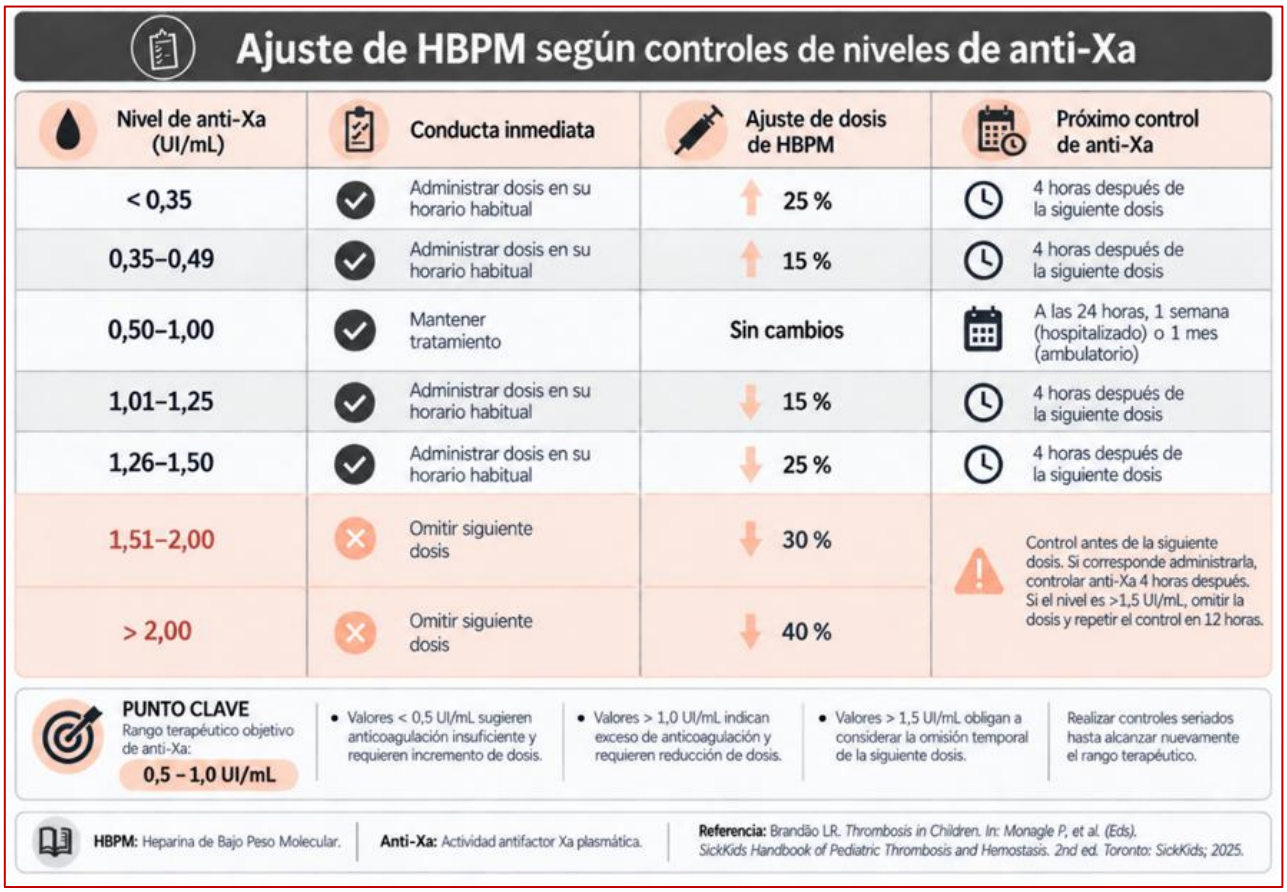
Indicación	Actividad anti-factor Xa (UI/mL)*
Anticoagulación terapéutica	0,5 – 1,0
Profilaxis	0,2 – 0,49

* Actividad anti-factor Xa determinada 4–6 horas después de la administración de la dosis de HBPM.

Referencias:

- Blanchette VS, Brandão LR, Carcao MD, Kumar R, Rand ML, Revel-Vilk S, editors. SickKids Handbook of Pediatric Thrombosis and Hemostasis. 3rd revised ed. Basel: Karger; 2025.
- Monagle P, Ignasiny AWL, Thelin K, et al. Bodyweight-adjusted enoxaparin for children with venous thromboembolism (ENYSTEIN-Jr): results of the ENYSTEIN-Jr phase 3 study. Lancet Haematol. 2020;7:e169–e27.
- Bermuzio F, Facón M, Argibis B, et al. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa en la edad pediátrica. Anales de Pediatría. 2025.

Tabla 5.- Ajuste de las dosis de HBPM según niveles de Anti Factor Xa



Ajuste de HBPM según controles de niveles de anti-Xa

Nivel de anti-Xa (UI/mL)	Conducta inmediata	Ajuste de dosis de HBPM	Próximo control de anti-Xa
< 0,35	Administrar dosis en su horario habitual	↑ 25 %	4 horas después de la siguiente dosis
0,35–0,49	Administrar dosis en su horario habitual	↑ 15 %	4 horas después de la siguiente dosis
0,50–1,00	Mantener tratamiento	Sin cambios	A las 24 horas, 1 semana (hospitalizado) o 1 mes (ambulatorio)
1,01–1,25	Administrar dosis en su horario habitual	↓ 15 %	4 horas después de la siguiente dosis
1,26–1,50	Administrar dosis en su horario habitual	↓ 25 %	4 horas después de la siguiente dosis
1,51–2,00	Omitir siguiente dosis	↓ 30 %	Control antes de la siguiente dosis. Si corresponde administrarla, controlar anti-Xa 4 horas después. Si el nivel es >1,5 UI/mL, omitir la dosis y repetir el control en 12 horas.
> 2,00	Omitir siguiente dosis	↓ 40 %	

PUNTO CLAVE
Rango terapéutico objetivo de anti-Xa:
0,5 – 1,0 UI/mL

- Valores < 0,5 UI/mL sugieren anticoagulación insuficiente y requieren incremento de dosis.
- Valores > 1,0 UI/mL indican exceso de anticoagulación y requieren reducción de dosis.
- Valores > 1,5 UI/mL obligan a considerar la omisión temporal de la siguiente dosis.

Realizar controles seriados hasta alcanzar nuevamente el rango terapéutico.

HBPM: Heparina de Bajo Peso Molecular. | **Anti-Xa:** Actividad antifactor Xa plasmática.

Referencia: Brandão LR. *Thrombosis in Children. In: Monagle P, et al. (Eds). SickKids Handbook of Pediatric Thrombosis and Hemostasis. 2nd ed. Toronto: SickKids; 2025.*

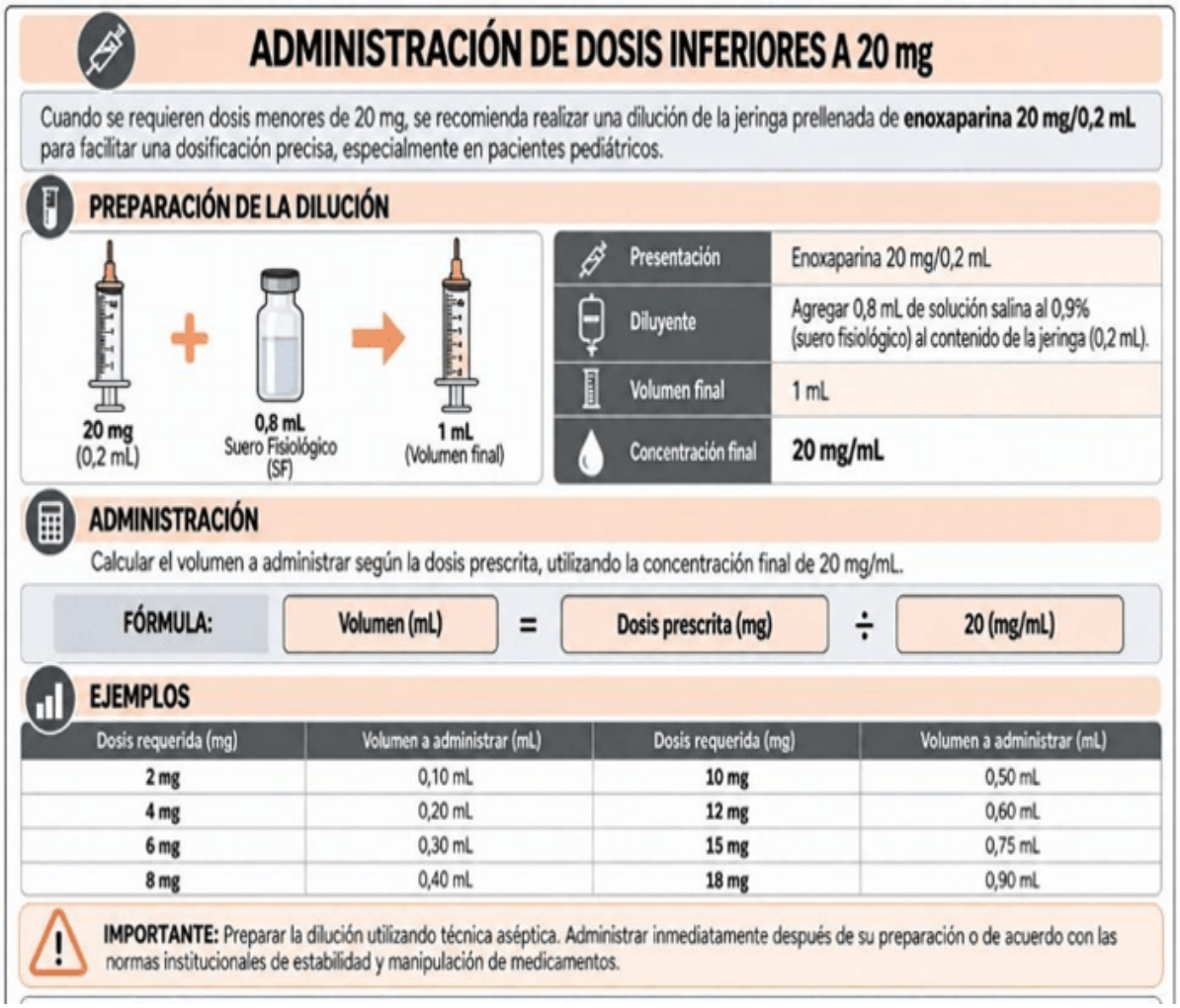
Tratamientos prolongados: Realizar controles periódicos para confirmar que los niveles de anti-factor Xa se mantienen dentro del rango terapéutico.
Se recomienda control más frecuente en pacientes con: Insuficiencia renal, lactantes y niños pequeños, alto riesgo de recurrencia trombótica, cambios clínicos que puedan modificar la farmacocinética de la HBPM

Importante: En pacientes con insuficiencia renal grave, se prefiere la heparina no fraccionada (HNF) sobre la HBPM, debido a su menor dependencia de la eliminación renal y a que permite una monitorización y reversión más sencilla.

Profilaxis: La monitorización rutinaria del Anti-factor Xa no suele ser necesaria cuando la HBPM se administra a dosis profilácticas. Puede estar indicada en pacientes con insuficiencia renal, obesidad, pesos extremos u otras condiciones clínicas que puedan modificar la farmacocinética del fármaco.

Se sugiere realizar a lo menos un control de anti Xa al inicio de la profilaxis con Enoxaparina.

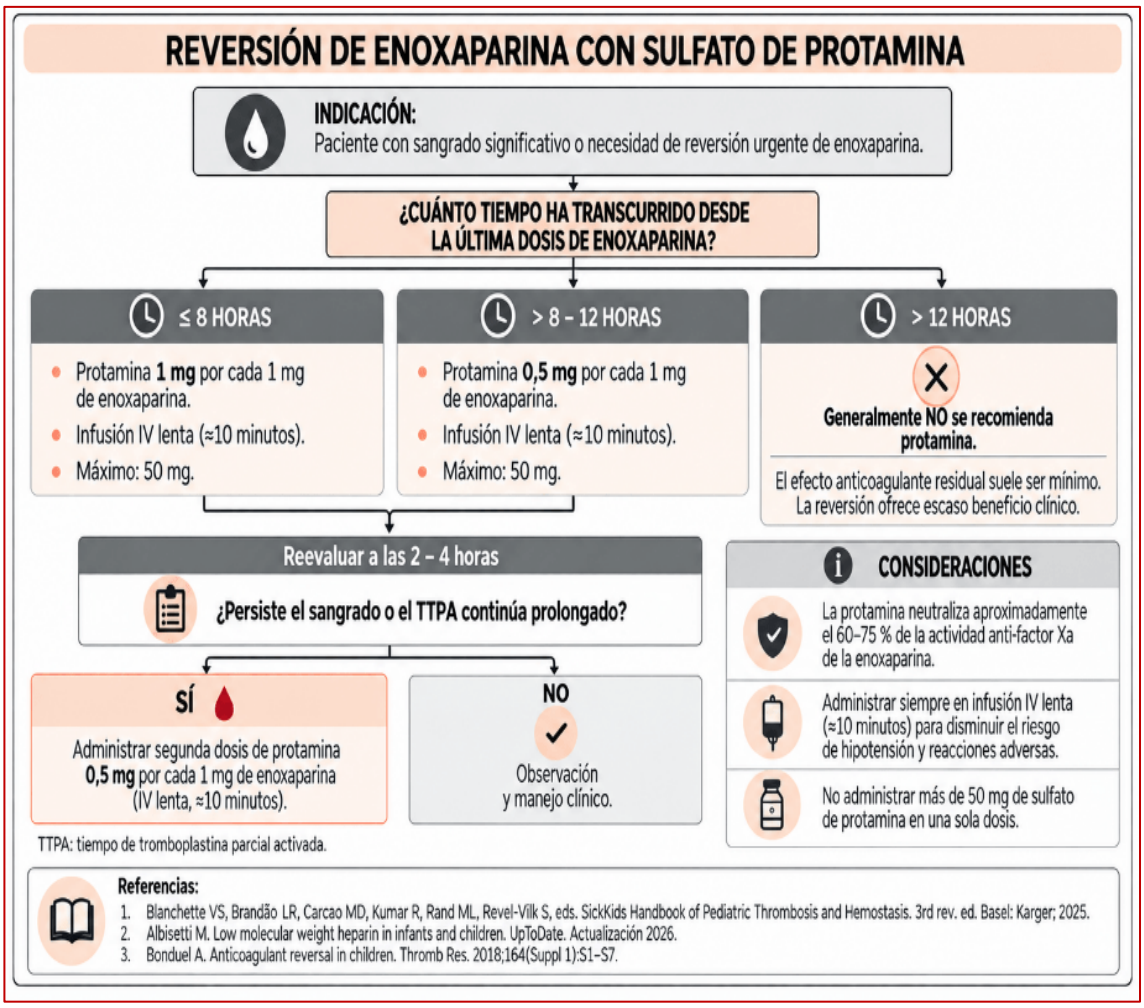
Figura 8.- Preparación de la Enoxaparina para la administración de dosis inferiores a 20 mgs



Dosis requerida (mg)	Volumen a administrar (mL)	Dosis requerida (mg)	Volumen a administrar (mL)
2 mg	0,10 mL	10 mg	0,50 mL
4 mg	0,20 mL	12 mg	0,60 mL
6 mg	0,30 mL	15 mg	0,75 mL
8 mg	0,40 mL	18 mg	0,90 mL

Si es necesario revertir el efecto de una HBPM se realiza con Sulfato de Protamina (9,10,13) (Figura 9)

Figura 9.- Reversión de las HBPM con Sulfato de Protamina



Heparina no fraccionada (HNF) / Heparina Estándar / Heparina corriente

La HNF actúa potenciando la antitrombina, inhibiendo principalmente la trombina (factor IIa) y el factor Xa. Se administra preferentemente por infusión intravenosa continua. Esta descrito también su uso por vía subcutánea. (4,11,13,14)

Farmacocinética:

Metabolismo: hepático.
Eliminación: renal.

Semivida corta, lo que permite una rápida reversión del efecto anticoagulante al suspender la infusión.

Principales indicaciones:

Inicio rápido de la anticoagulación.
Necesidad de reversión rápida.
Período posoperatorio.
Pacientes con alto riesgo de sangrado.
Anticoagulación durante diálisis o cirugía con circulación extracorpórea.

Monitorización y ajuste de dosis (4,8,13,15,16)

- Método de elección: Actividad anti-factor Xa.
- Rango terapéutico: 0,35–0,70 UI/mL.
- Primer control: realizar 4–6 horas después de iniciar la infusión.
- Después de cada ajuste de dosis: controlar 4 horas más tarde.
- Una vez alcanzado el rango terapéutico: realizar control diario de anti-Xa y hemograma.
- Si no se dispone de anti-Xa, puede utilizarse TTPA, siempre que exista correlación previamente establecida con anti-Xa.

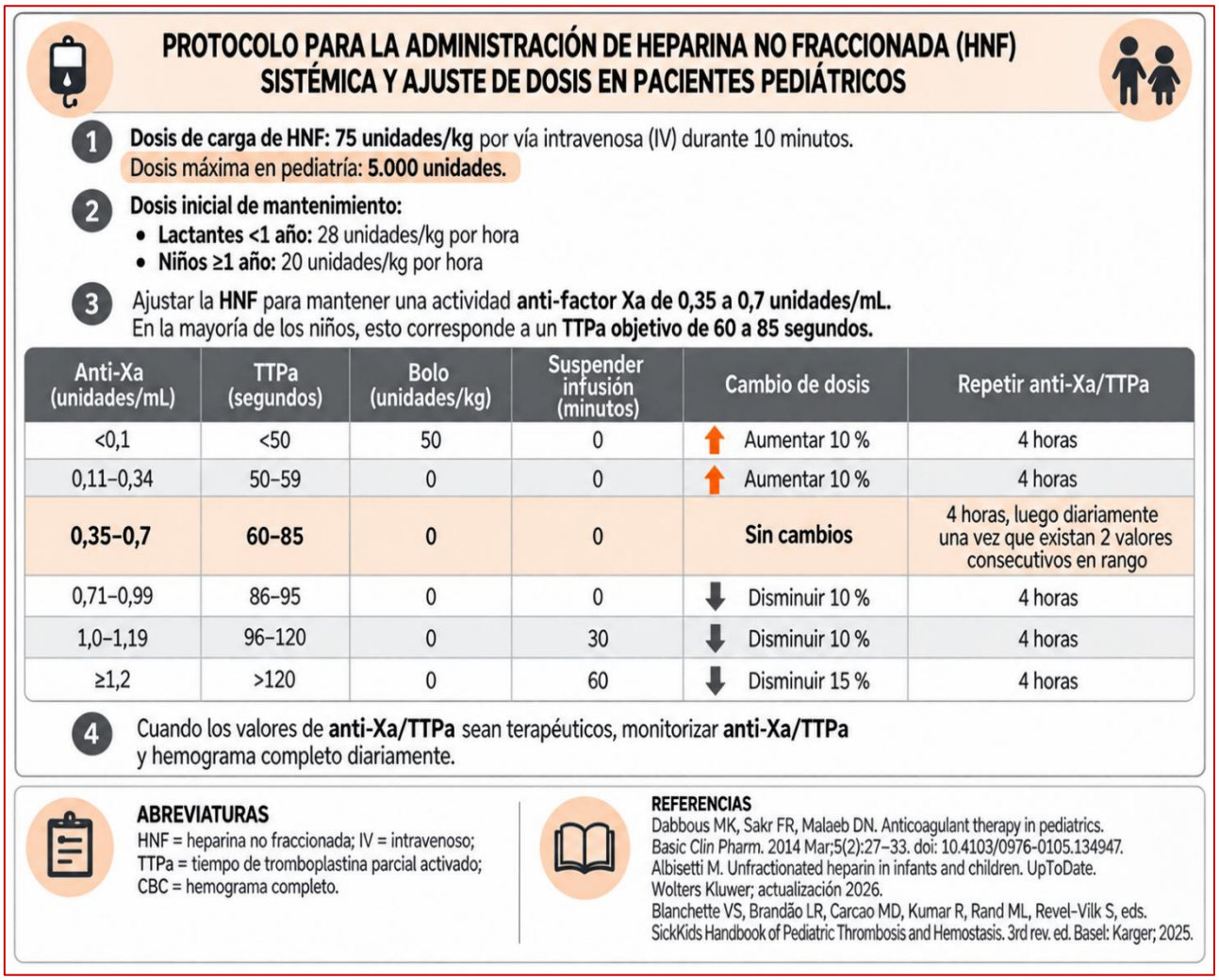
Administración y ajuste de dosis de HNF según resultados de exámenes de control (Figura 10)

TTPA:
No se recomienda como método único de monitorización de HNF en pediatría, debido a la variabilidad de su respuesta y a la necesidad de una correlación específica con anti-Xa.

⚠ **Situación de discordancia importante**
Si se observa TTPA >150 segundos con anti-Xa subterapéutico, no aumentar la dosis de HNF de manera automática. Primero se debe investigar la causa de la discordancia, dado que un TTPA marcadamente prolongado puede asociarse a un mayor riesgo de hemorragia. (7,16)

Preparación de la Solución de Heparina no fraccionada en Figura 11.

Figura 10.- Protocolo para la administración y ajuste de dosis de Heparina No Fraccionada en pediatría.



PROTOCOLO PARA LA ADMINISTRACIÓN DE HEPARINA NO FRACCIONADA (HNF) SISTÉMICA Y AJUSTE DE DOSIS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

1. **Dosis de carga de HNF: 75 unidades/kg** por vía intravenosa (IV) durante 10 minutos.
   Dosis máxima en pediatría: **5.000 unidades.**
2. **Dosis inicial de mantenimiento:**
   - **Lactantes <1 año:** 28 unidades/kg por hora
   - **Niños ≥1 año:** 20 unidades/kg por hora
3. Ajustar la **HNF** para mantener una actividad **anti-factor Xa de 0,35 a 0,7 unidades/mL.**
   En la mayoría de los niños, esto corresponde a un **TTPa objetivo de 60 a 85 segundos.**

Anti-Xa (unidades/mL)	TTPa (segundos)	Bolo (unidades/kg)	Suspender infusión (minutos)	Cambio de dosis	Repetir anti-Xa/TTPa
<0,1	<50	50	0	↑ Aumentar 10 %	4 horas
0,11–0,34	50–59	0	0	↑ Aumentar 10 %	4 horas
0,35–0,7	**60–85**	**0**	0	**Sin cambios**	4 horas, luego diariamente una vez que existan 2 valores consecutivos en rango
0,71–0,99	86–95	0	0	↓ Disminuir 10 %	4 horas
1,0–1,19	96–120	0	30	↓ Disminuir 10 %	4 horas
≥1,2	>120	0	60	↓ Disminuir 15 %	4 horas

4. Cuando los valores de **anti-Xa/TTPa** sean terapéuticos, monitorizar **anti-Xa/TTPa** y hemograma completo diariamente.

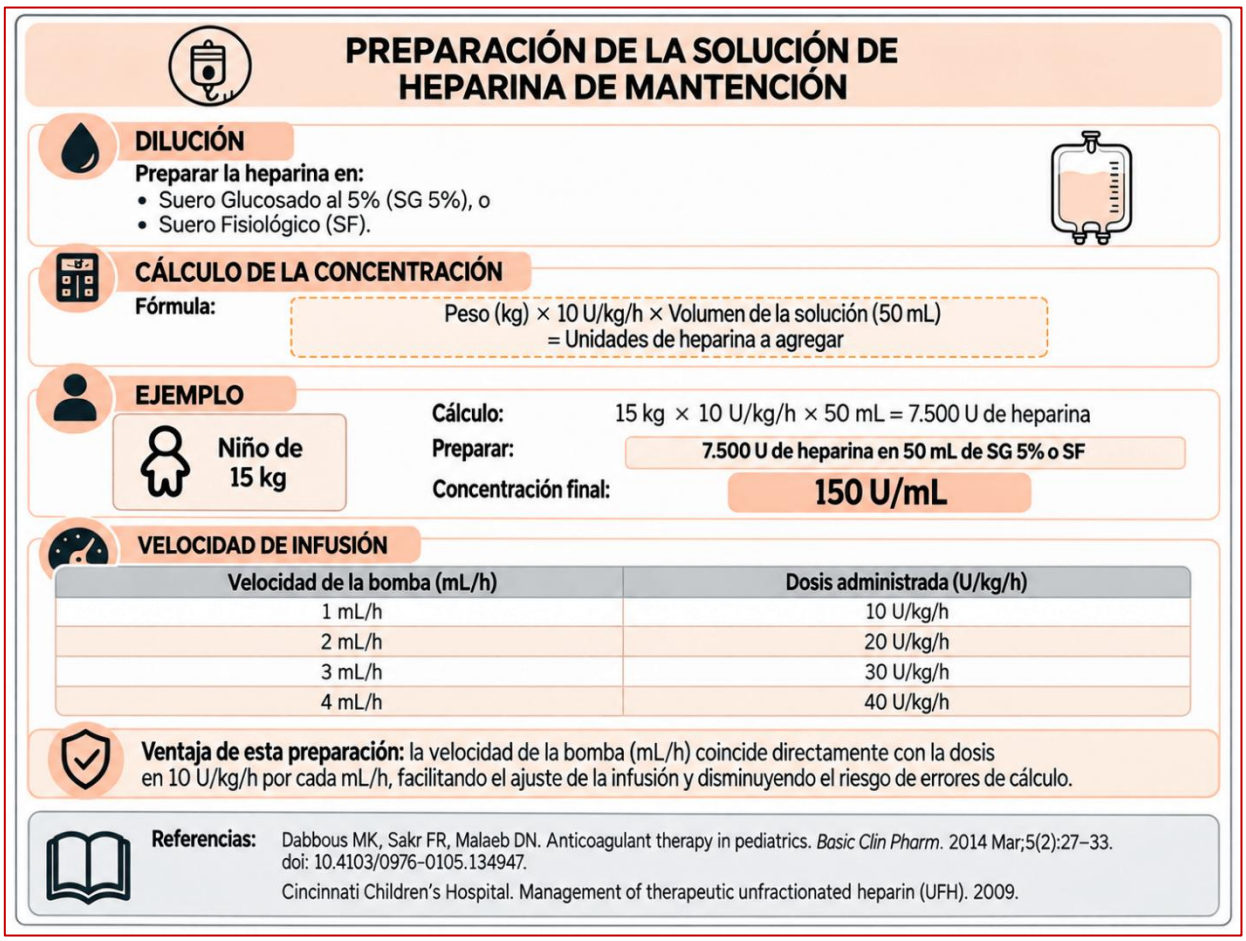
ABREVIATURAS
HNF = heparina no fraccionada; IV = intravenoso;
TTPa = tiempo de tromboplastina parcial activado;
CBC = hemograma completo.

REFERENCIAS
Dabbous MK, Sakr FR, Malaeb DN. Anticoagulant therapy in pediatrics. Basic Clin Pharm. 2014 Mar;5(2):27–33. doi: 10.4103/0976-0105.134947.
Albisetti M. Unfractionated heparin in infants and children. UpToDate. Wolters Kluwer; actualización 2026.
Blanchette VS, Brandão LR, Carcao MD, Kumar R, Rand ML, Revel-Vilk S, eds. SickKids Handbook of Pediatric Thrombosis and Hemostasis. 3rd rev. ed. Basel: Karger; 2025.

Considerar reducir u omitir el bolo en:

- Neonatos.
- Accidente cerebrovascular reciente
- Alto riesgo de hemorragia.
- Insuficiencia renal significativa.
- No indicar bolo de carga en puente de Heparina

Figura 11 .-Preparación de la Solución de Heparina no fraccionada



Ante una complicación hemorrágica asociada a HNF:

- Hemorragia leve o moderada: suspender la infusión de HNF. Debido a su corta vida media, el efecto anticoagulante disminuye rápidamente.
- Hemorragia grave o potencialmente mortal o necesidad de reversión urgente: administrar sulfato de protamina por vía intravenosa lenta para neutralizar el efecto de la HNF. (Figura 12)

Figura 12.- Reversión de la Heparina no fraccionada HNF con Sulfato De Protamina.



Antagonistas de la vitamina K (AVK) Acenocumarol/ Warfarina

Son anticoagulantes orales que inhibe la síntesis de los factores de coagulación dependientes de vitamina K (II, VII, IX y X) y de las proteínas C y S.

Su efecto aparece 48–72 horas después de iniciado, por lo que debe administrarse junto con HNF o HBPM (terapia puente) hasta alcanzar un INR terapéutico. Habitualmente se inicia su administración a partir del segundo o tercer día de tratamiento con heparina (4,8,12,13,16,17,18,19)

Farmacocinética
Absorción: Intestinal
Metabolismo: Hepático

Eliminación: Renal
Vida Media: Warfarina entre 36 y 42 horas.
Acenocumarol entre 8 y 11 horas

Principales indicaciones:

- Válvulas cardíacas mecánicas
- Trombosis venosa profunda.
- Embolia pulmonar (TEP)
- Trombosis intracardiaca.
- Algunas cardiopatías congénitas de alto riesgo.
- Trombofilias que requieren anticoagulación prolongada.

Ventajas:

- Administración oral. Amplia experiencia en pediatría
- Adecuado para tratamientos prolongados.
- Reversible con vitamina K y concentrado de complejo protrombínico.

Limitaciones:

- Inicio y suspensión de acción lentos.
- Requiere monitorización periódica del INR.
- Interacciones con alimentos ricos en vitamina K y numerosos fármacos.
- Existe una gran variabilidad en la respuesta entre pacientes.

Contraindicaciones

- Hemorragia activa.
- Enfermedad hepática grave.
- Hipersensibilidad al medicamento
- Alto riesgo hemorrágico no controlado.
- Incapacidad para realizar controles periódicos de INR.

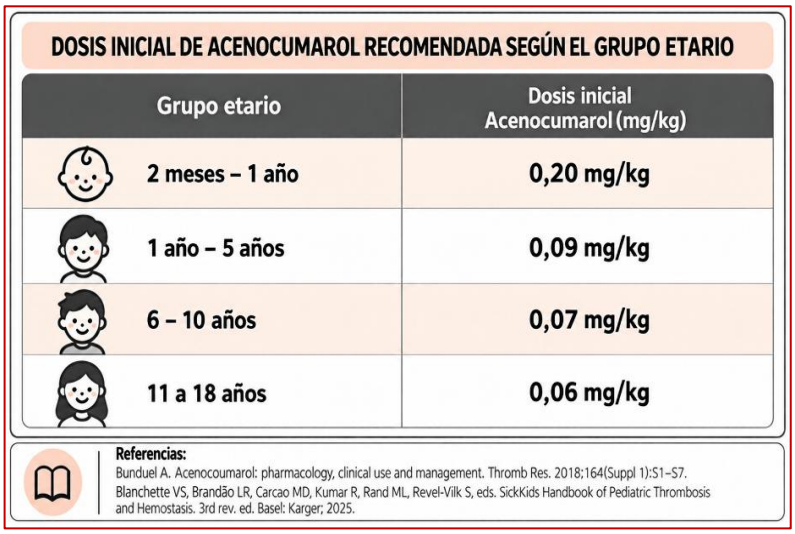
⚠ El acenocumarol atraviesa la placenta y se asocia a riesgo de **embriopatía y hemorragia fetal/neonatal**. En adolescentes con potencial reproductivo, considerar **anticoncepción eficaz durante el tratamiento** y considerar un anticoagulante alternativo durante el embarazo.

Inicio y puente con heparina
Dosis inicial de Acenocumarol según lo indicado en Tabla 6. (Máximo 4 mgs)
Dosis inicial de Warfarina 0.2 mgs /kg (Máximo 5 mgs)
Controles los días 2 a 4 del inicio según lo indicado en la tabla 13.
Controles posteriores al día 4 (Mantención) según lo indicado en la tabla 14.

Considerar que estas indicaciones son para rangos de INR entre 2 y 3**.**

En el tratamiento agudo del TEV, el AVK se inicia desde el primer o segundo día junto con HNF o HBPM, debido a su inicio de acción lento. (Tabla 6).
Mantener la heparina por al menos 5 días y suspenderla solo cuando el INR esté en rango terapéutico en 2 controles consecutivos, separados por 24 horas. (17,18,20).

Tabla 6. - Dosis inicial de Acenocumarol en la edad pediátrica



DOSIS INICIAL DE ACENOCUMAROL RECOMENDADA SEGÚN EL GRUPO ETARIO

Grupo etario	Dosis inicial Acenocumarol (mg/kg)
2 meses – 1 año	0,20 mg/kg
1 año – 5 años	0,09 mg/kg
6 – 10 años	0,07 mg/kg
11 a 18 años	0,06 mg/kg

Referencias:
Bunduel A. Acenocoumarol: pharmacology, clinical use and management. Thromb Res. 2018;164(Suppl 1):S1–S7.
Blanchette VS, Brandão LR, Carcao MD, Kumar R, Rand ML, Revel-Vilk S, eds. SickKids Handbook of Pediatric Thrombosis and Hemostasis. 3rd rev. ed. Basel: Karger; 2025.

Control y rango terapéutico
El tratamiento se monitoriza con tiempo de protrombina, expresado como INR. El objetivo habitual en TEV pediátrico es INR 2,0–3,0; en algunas cardiopatías y válvulas mecánicas puede requerirse INR 2,5–3,5.

Seguimiento y administración (Figuras 13-14-15)
Controlar INR diariamente tras el inicio.
Luego cada 2–3 días hasta estabilizar la dosis. Una vez estable, controlar cada 1–2 semanas y posteriormente, cada 4 semanas. Niños más pequeños pueden requerir controles más frecuentes. Administrar el AVK una vez al día, idealmente entre las 18:00 y 19:00 horas.
Los antagonistas de la vitamina K (AVK) requieren una monitorización frecuente del INR en niños debido a la variabilidad del crecimiento, la dieta y la ingesta de vitamina K.
Los cambios en el aporte de vitamina K, como la introducción de fórmulas infantiles o nutrición parenteral que contienen vitamina K, pueden modificar la respuesta al tratamiento y requerir ajustes de dosis.
En los lactantes alimentados exclusivamente con leche materna, cuyo contenido de vitamina K es bajo, puede observarse una mayor sensibilidad al uso de los antagonistas de la Vitamina K (4,8).

Figura 13.- Protocolo de dosis de inicio para tratamiento con AVK , Días 1 – 4. Para INR entre 2 – 3.

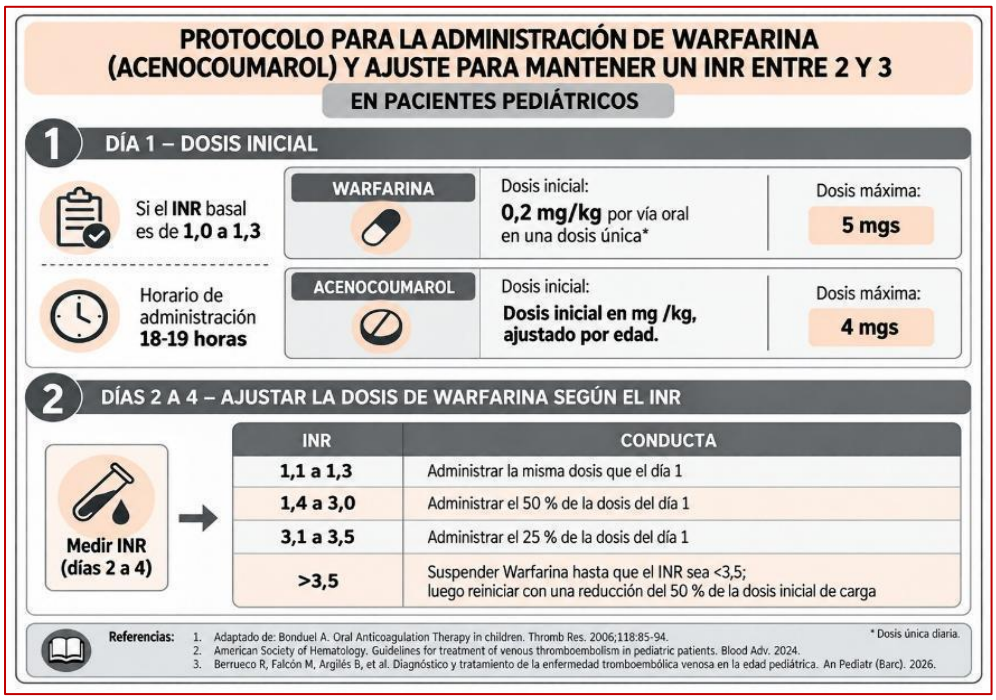
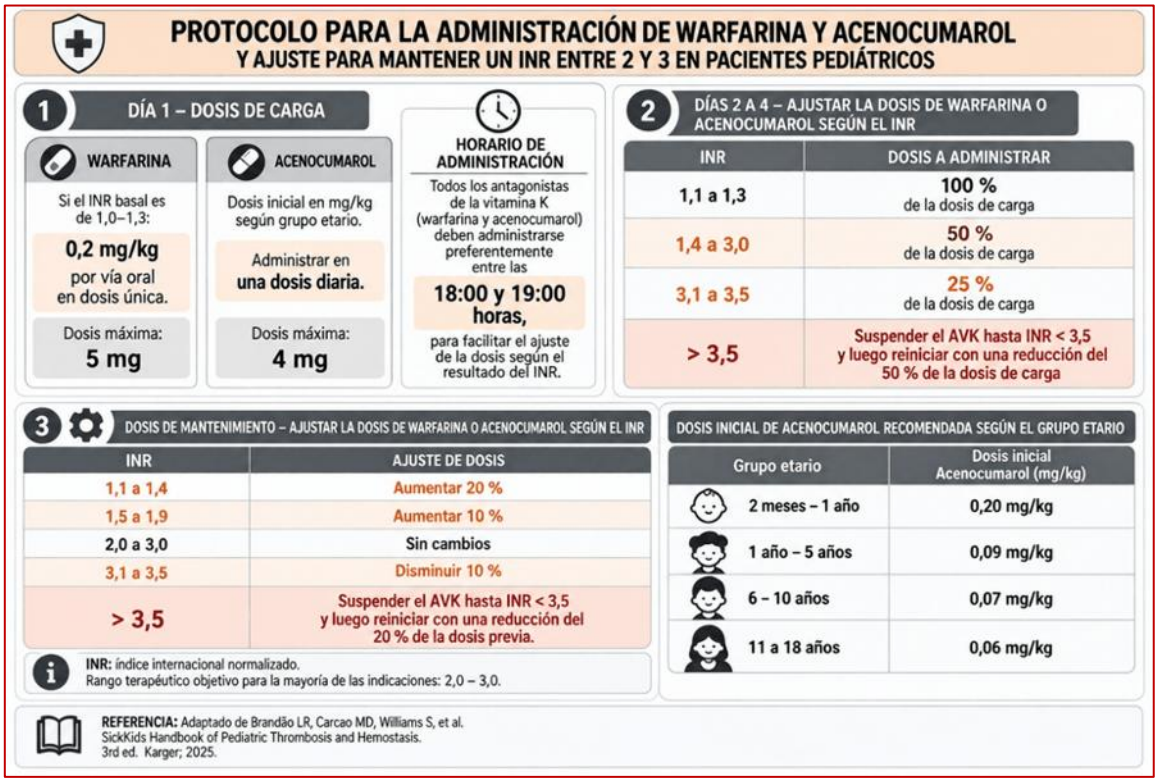


Figura 14.- Control de dosis para mantención de tratamiento con AVK Después de los primeros 4 días de la dosis de inicio.



Figura 15.- Resumen del Protocolo para administración y control de AVK



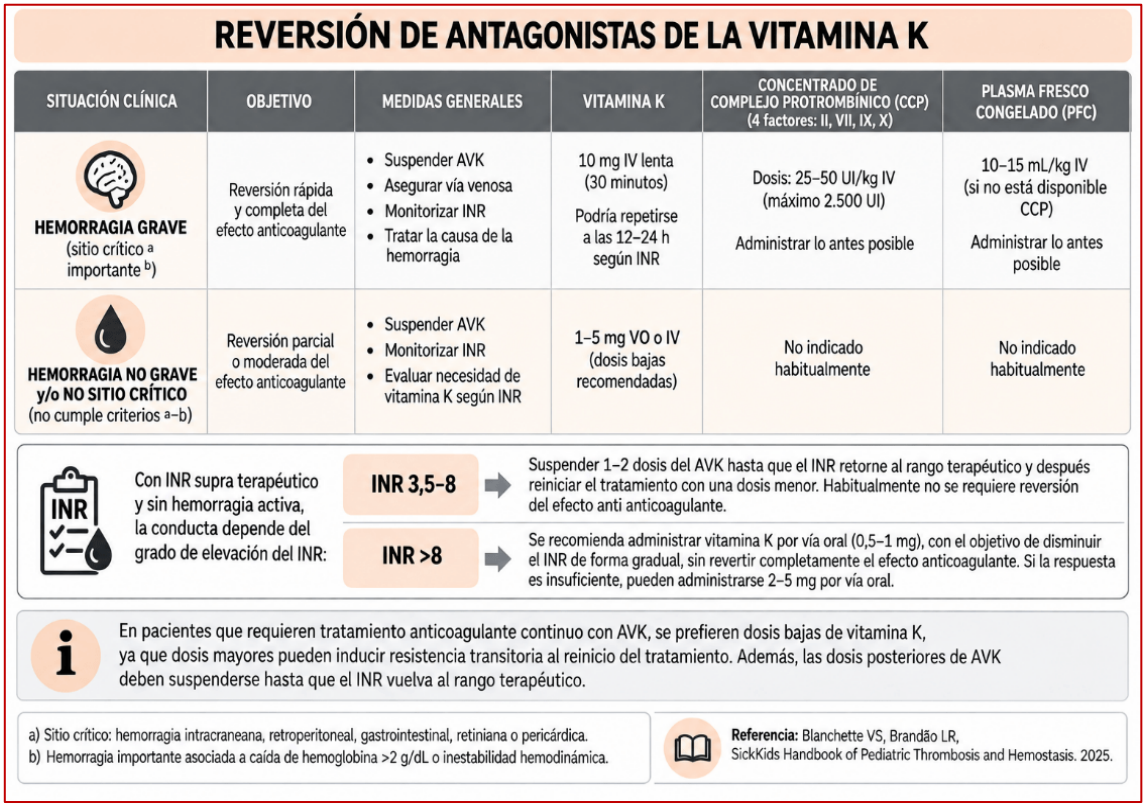
Reversión de antagonistas orales de la vitamina K (AVK)

Cuando se requiere la reversión de la terapia anticoagulante con AVK, el tratamiento consiste en la administración de vitamina K (oral, EV) con o sin indicación de uso de concentrado de complejo de protrombina (CCP) o plasma fresco congelado (PFC) (4,8,17,20)

Vitamina K oral:
No todas las presentaciones de Fitomenadiona son aptas para vía oral.
Konakion MM (vitamina K_1) puede administrarse por vía oral o parenteral.
La ampolla de 1ml contiene 10 mgs.

En pacientes que requieren anticoagulación continua, se prefieren dosis bajas de vitamina K para la reversión, ya que dosis elevadas pueden producir resistencia transitoria al reinicio del tratamiento con AVK (4,8,17)
El enfoque del tratamiento depende de la situación clínica (4,8) (Figura 16)

Figura 16.- Reversión de Antagonistas de la Vitamina K



REVERSIÓN DE ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K

SITUACIÓN CLÍNICA	OBJETIVO	MEDIDAS GENERALES	VITAMINA K	CONCENTRADO DE COMPLEJO PROTROMBÍNICO (CCP) (4 factores: II, VII, IX, X)	PLASMA FRESCO CONGELADO (PFC)
HEMORRAGIA GRAVE (sitio crítico [a] importante [b])	Reversión rápida y completa del efecto anticoagulante	• Suspender AVK • Asegurar vía venosa • Monitorizar INR • Tratar la causa de la hemorragia	10 mg IV lenta (30 minutos) Podría repetirse a las 12–24 h según INR	Dosis: 25–50 UI/kg IV (máximo 2.500 UI) Administrar lo antes posible	10–15 mL/kg IV (si no está disponible CCP) Administrar lo antes posible
HEMORRAGIA NO GRAVE y/o NO SITIO CRÍTICO (no cumple criterios a–b)	Reversión parcial o moderada del efecto anticoagulante	• Suspender AVK • Monitorizar INR • Evaluar necesidad de vitamina K según INR	1–5 mg VO o IV (dosis bajas recomendadas)	No indicado habitualmente	No indicado habitualmente

Con INR supra terapéutico y sin hemorragia activa, la conducta depende del grado de elevación del INR:

- **INR 3,5–8** → Suspender 1–2 dosis del AVK hasta que el INR retorne al rango terapéutico y después reiniciar el tratamiento con una dosis menor. Habitualmente no se requiere reversión del efecto anti anticoagulante.
- **INR >8** → Se recomienda administrar vitamina K por vía oral (0,5–1 mg), con el objetivo de disminuir el INR de forma gradual, sin revertir completamente el efecto anticoagulante. Si la respuesta es insuficiente, pueden administrarse 2–5 mg por vía oral.

En pacientes que requieren tratamiento anticoagulante continuo con AVK, se prefieren dosis bajas de vitamina K, ya que dosis mayores pueden inducir resistencia transitoria al reinicio del tratamiento. Además, las dosis posteriores de AVK deben suspenderse hasta que el INR vuelva al rango terapéutico.

a) Sitio crítico: hemorragia intracraneana, retroperitoneal, gastrointestinal, retiniana o pericárdica.
b) Hemorragia importante asociada a caída de hemoglobina >2 g/dL o inestabilidad hemodinámica.

Referencia: Blanchette VS, Brandão LR, SickKids Handbook of Pediatric Thrombosis and Hemostasis. 2025.

Interacciones farmacológicas de los Antagonistas de la vitamina K

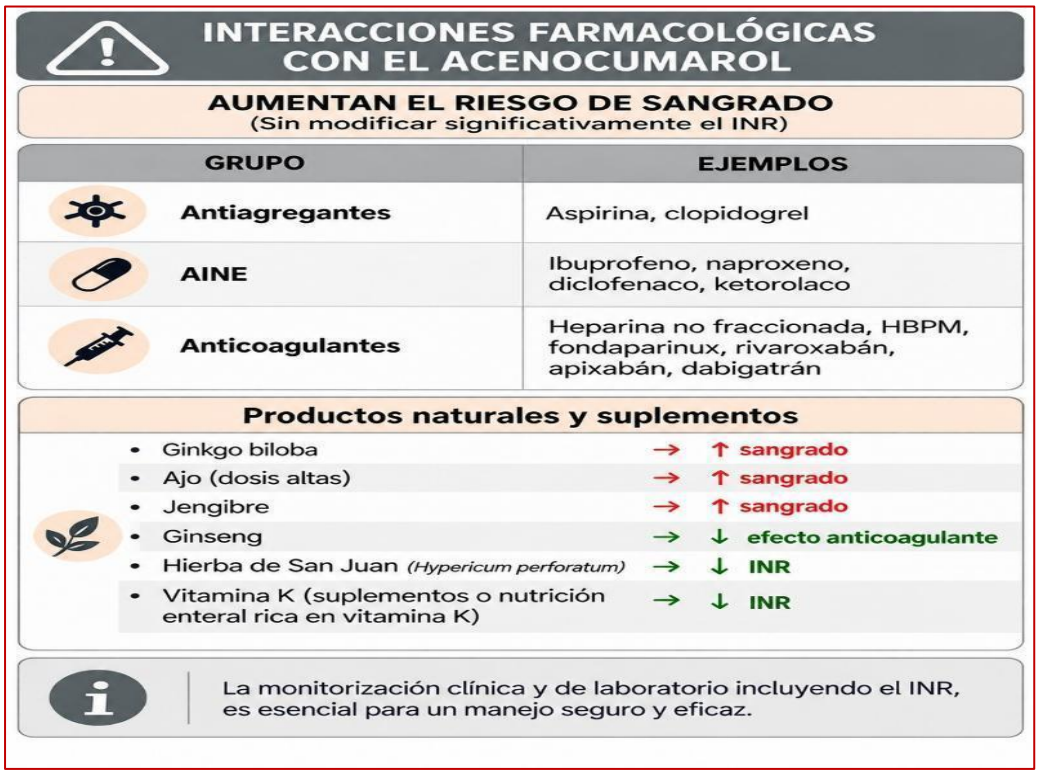
Las interacciones entre los anticoagulantes y otros medicamentos pueden modificar significativamente su efecto. Aumentando el riesgo de hemorragias o de eventos trombóticos. (Figuras 17 a-b).
Estas interacciones son especialmente relevantes en pacientes pediátricos con polifarmacia o enfermedades complejas. (4,8,12,16)
Conocer las interacciones farmacológicas de los antagonistas de la vitamina K (AVK) es esencial para mantener una anticoagulación segura y eficaz.

Por ello, se deben revisar los tratamientos concomitantes al iniciar, suspender o cambiar cualquier fármaco.
Tras estos cambios, puede ser necesario controlar el INR con mayor frecuencia y ajustar la dosis.

Figura 17ª.- Interacciones Farmacológicas con AVK



Figura 17b.- Interacciones Farmacológicas con AVK



Manejo de la anticoagulación en niños con trombocitopenia

La trombocitopenia es frecuente en niños que reciben tratamiento anticoagulante, antiagregante o trombolítico, especialmente en el contexto de quimioterapia, sepsis y enfermedades graves. (8)

Trombocitopenia y riesgo trombótico
La trombocitopenia no protege frente a la trombosis. Aunque un menor recuento plaquetario aumenta el riesgo de sangrado, el riesgo trombótico persiste.
La conducta debe individualizarse considerando el recuento plaquetario, riesgo hemorrágico, riesgo trombótico, tiempo transcurrido desde el evento trombótico y evolución clínica.

Importante: La suspensión de la anticoagulación no debe decidirse únicamente por el número de plaquetas.

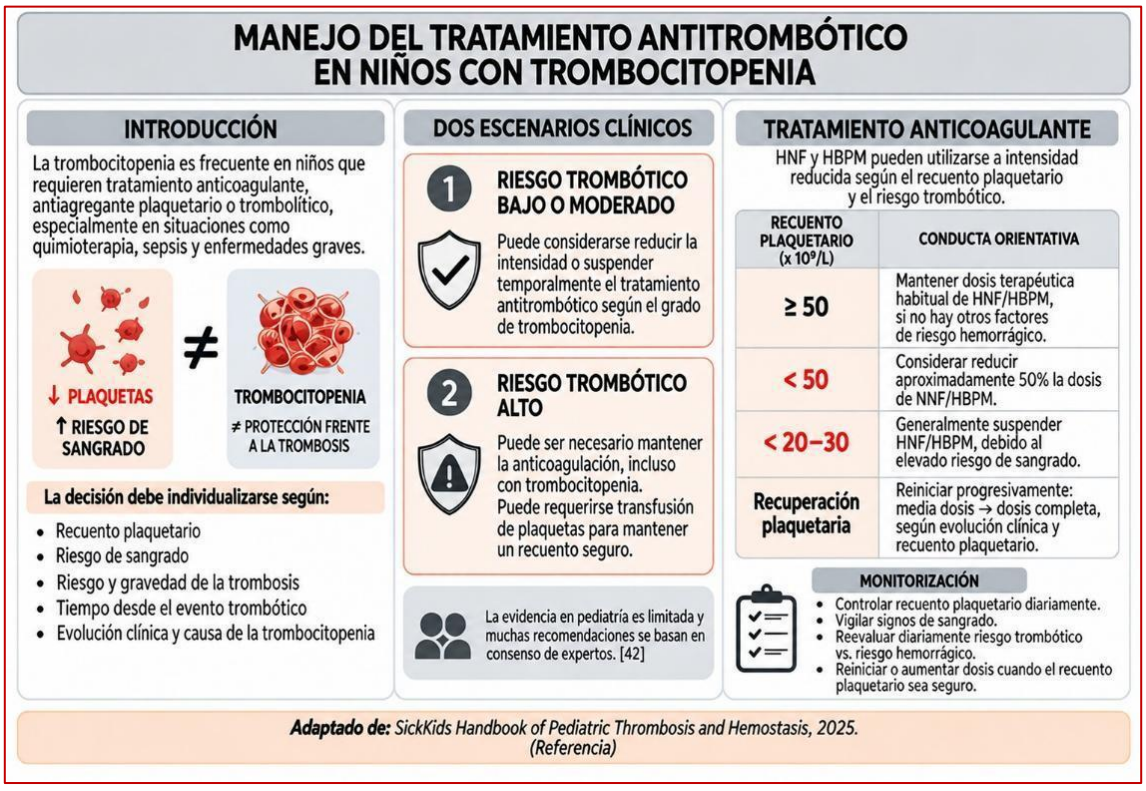
- **Riesgo trombótico bajo o moderado:** considerar reducción de dosis o suspensión temporal según el grado de trombocitopenia y el riesgo hemorrágico.

- **Riesgo trombótico alto:** Intentar mantener la anticoagulación; puede considerarse soporte transfusional de plaquetas cuando sea necesario para alcanzar un recuento seguro.

Tratamiento anticoagulante

La **heparina no fraccionada (HNF)** y las **heparinas de bajo peso molecular (HBPM)** permiten ajustar o reducir la dosis de acuerdo con el recuento plaquetario y el balance entre riesgo trombótico y hemorrágico. (Figura 18)

Figura 18.- Manejo Tratamiento anticoagulante en niños con trombocitopenia.

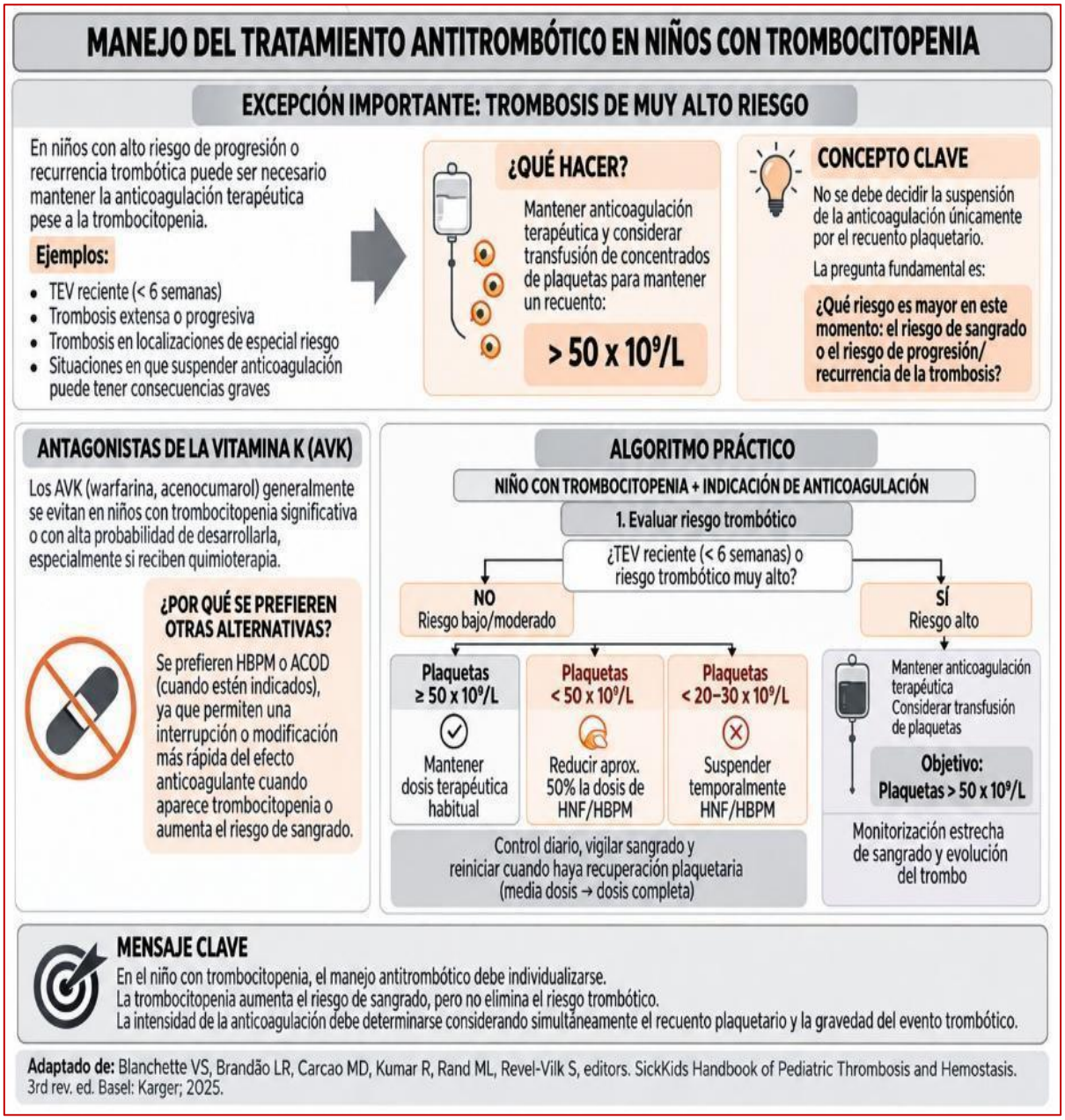


Durante el tratamiento se recomienda:

- Control periódico del recuento plaquetario, **diario en situaciones de alto riesgo o inestabilidad clínica**.
- Vigilancia de signos de sangrado.
- Reevaluación frecuente del balance entre riesgo trombótico y hemorrágico.
- Ajuste o reinicio de la anticoagulación a medida que se recupera el recuento plaquetario.

Recuperación plaquetaria: Cuando corresponda, puede aumentarse progresivamente la anticoagulación desde dosis reducida hasta dosis terapéutica completa.

Figura 19.- Anticoagulación en trombocitopenia y trombosis de alto riesgo



Antagonistas de la vitamina K

Los **AVK (Warfarina y Acenocumarol)** generalmente se evitan cuando existe trombocitopenia significativa o alta probabilidad de desarrollarla, particularmente durante quimioterapia.

Cuando estén indicados y sean clínicamente apropiados, pueden preferirse **HBPM o ACOD**, ya que permiten una interrupción o ajuste más rápido del tratamiento ante trombocitopenia o aumento del riesgo hemorrágico.

Trombosis de alto riesgo (Figura 19)

En niños con **TEV reciente (<6 semanas), trombosis extensa o progresiva, o alto riesgo de recurrencia**, puede ser necesario mantener la anticoagulación terapéutica pese a la trombocitopenia. En situaciones seleccionadas puede considerarse **transfusión de plaquetas para mantener un recuento >50 × 10^9/L**, especialmente cuando es indispensable mantener anticoagulación terapéutica. (8)

TERAPIAS PUENTE CON HEPARINA EN PACIENTES CON TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE

La terapia anticoagulante es ampliamente utilizada en la práctica clínica, como profilaxis en pacientes con riesgo de presentar fenómenos tromboembólicos o como tratamiento en aquellos que han presentado algún evento trombótico. Cada vez es más frecuente enfrentarse a pacientes en tratamiento anticoagulante crónico que serán intervenidos mediante procedimientos quirúrgicos, por lo que es importante y necesario conocer el manejo perioperatorio de los diferentes fármacos anticoagulantes, para disminuir los riesgos y complicaciones asociados a la suspensión o mantención de estos en el período perioperatorio.

En base a la información seleccionada, en un paciente en tratamiento con anticoagulación oral (ACO) con un antagonista de la vitamina K (AVK) en el que se ha valorado que hay que suspender el tratamiento anticoagulante (pues se va a someter a una intervención quirúrgica con riesgo hemorrágico “no bajo”), estaría indicada la anticoagulación puente tan solo en el caso de que se trate de un paciente con elevado riesgo; también en el caso de que se vaya a someter a un procedimiento quirúrgico con alto riesgo embólico.

Todos los documentos consultados coinciden en que las decisiones con respecto a la interrupción del tratamiento con un AVK en un paciente que se va a someter a un procedimiento quirúrgico o invasivo, y sobre si es aconsejable la AC o terapia puente, deberían tomarse de manera individualizada, valorando el riesgo de sangrado si se mantiene el fármaco y el incremento del riesgo trombótico asociado a la suspensión de este.

En cuanto a cuándo suspender la ACO, se establece que, en general, la anticoagulación se debe suspender cuando el riesgo de sangrado es alto, limitando al menor tiempo posible el tiempo sin ACO. Concretamente en el caso de los AVK (acenocumarol, Warfarina), la suspensión se debe realizar 3- 5 días antes de la intervención quirúrgica con la indicación de monitorizar el INR ("International Normalized Ratio") 1-2 días antes y si el INR es > 1,5 administrar 1-2 mg de vitamina K oral; el reinicio del ACO se realizaría a las 12-24h de la intervención quirúrgica (una vez constatada una adecuada hemostasia), a la misma dosis.(Figura 20)

Sobre cuándo es necesaria la terapia puente con HBPM en pacientes tratados con AVK, se comenta que, dada la nueva evidencia disponible, se recomienda no indicar terapia puente en pacientes con riesgo trombótico bajo y moderado, reservándola solo para los pacientes de alto riesgo tromboembólico

El «puente» en pediatría solo tiene sentido con los antagonistas de vitamina K (AVK). Con HBPM y HNF no existe puente: ellas son el puente. Con los anticoagulantes orales directos (ACOD) el puente está formalmente contraindicado, porque su offset es de horas y solapar heparina solo agrega riesgo hemorrágico sin reducir eventos trombóticos extrapolado de los estudios BRIDGE y PAUSE en adultos

Figura 20.- Esquema del puente de AVK a HBPM

Puente de AVK a HBPM para procedimientos

	Momento	Conducta
	D-5	**Suspender el AVK.** Warfarina: suspender 5 días antes. Con acenocumarol la suspensión es de solo 3 días (t½ 8–11 h).
	D-3	**Iniciar HBPM en dosis terapéutica** cuando el INR desciende bajo 2.
	D-1	**Última dosis de HBPM** 24 h antes del procedimiento. Control de INR.
	D0	**Procedimiento** con INR < 1,5 (< 1,3 si hay abordaje neuroaxial).
	D0 (noche)	**Reiniciar el AVK** en la dosis habitual, sin dosis de carga.
	D+1	**Reiniciar HBPM** a las 24 h; diferir a 48–72 h si el riesgo hemorrágico es alto.
	D+3 a D+5	**Suspender la HBPM** con INR ≥ 2 en dos controles separados por 24 h.

Si el INR del D-1 está en 1,5 o más, vitamina K oral 0,03 mg/kg (máximo 1–2 mg) evita la suspensión del procedimiento el día de la cirugía.

Enoxaparina en dosis terapéutica:

Dosis 1 mg/kg cada 12 h en mayores de 2 meses y 1,5 mg/kg/dosis cada 12 h en menores de 2 meses, con anti-Xa objetivo de 0,5–1,0 UI/m a las 4 h de la dosis.

Tabla 7.- Ventanas por fármaco

Ventanas por fármaco

Fármaco	Estatus pediátrico	Suspensión pre-procedimiento	Reinicio	¿Puente?
HNF ev	Uso establecido (off-label)	4–6 h (TTPA / anti-Xa normalizado)	6–12 h, sin bolo	Es el puente
Enoxaparina	Uso establecido	Terapéutica 24 h; profiláctica 12 h	24 h (48–72 h si alto riesgo)	Es el puente
Warfarina	Uso establecido	5 días	Noche del D0	Sí, si alto riesgo
Acenocumarol	Uso establecido	3 días (t½ 8–11 h)	Noche del D0	Sí, si alto riesgo
Rivaroxabán	Aprobado desde el nacimiento, tras ≥ 5 días de anticoagulación parenteral	24 h; 48 h si alto riesgo hemorrágico	≤ 24 h con hemostasia lograda	No
Dabigatrán	Aprobado desde los 3 meses	24 h (bajo riesgo) / 48 h (alto); prolongar si TFG < 50	24–48 h	No
Apixabán	Aprobado desde el nacimiento (FDA, 17-abr-2025; formulación sprinkle)	24 h / 48 h	24–48 h	No
Fondaparinux	Off-label (TIH)	48–72 h; 96 h si neuroeje	48 h	Es el puente
Argatrobán / bivalirudina	Off-label (TIH, ECMO, AVAD)	2–4 h	4–8 h	Es el puente

Estratificación del riesgo trombótico
Alto riesgo — El puente está justificado

- Válvula mecánica, especialmente mitral, múltiple o con disfunción ventricular.
- TEV de menos de 3 meses de evolución.
- TEV recurrente bajo anticoagulación adecuada.
- Síndrome antifosfolípido triple positivo o con trombosis arterial.
- Trombosis de senos venosos cerebrales reciente.
- Fontan con trombosis previa.
- Aneurismas gigantes de enfermedad de Kawasaki con trombo.
- Déficit de antitrombina.

Riesgo bajo o moderado — No indicar puente

TEV de más de 12 meses sin factor de riesgo persistente.

- Trombosis asociada a catéter ya resuelta.
- Profilaxis primaria.

En este grupo el puente triplica el riesgo de sangrado sin reducir los eventos trombóticos.

Puntos críticos

- Punción lumbar y neuroeje. Es la situación de mayor consecuencia en pediatría oncológica. Última dosis de HBPM terapéutica 24 h antes, profiláctica 12 hrs, y reinicio no antes de 24 h post-punción (48 h si fue traumática).
  Las guías ASH/ISTH 2026 dejan explícitamente esta ventana a criterio institucional, de modo que conviene fijarla localmente por escrito.
- INR del D-1. Si está en 1,5 o más, vitamina K oral 0,03 mg/kg (máximo 1–2 mg).
- Sin puente no significa sin plan. En los ACOD la seguridad depende de la función renal y de la duración del ayuno. Si el paciente no recupera la vía oral en 48 h, la conducta correcta es HBPM profiláctica, no reiniciar el ACOD tardíamente.
- Reversión urgente. CCP de 4 factores 25–50 UI/kg más vitamina K para los AVK; Idarucizumab para Dabigatrán, con experiencia pediátrica limitada pero publicada. Andexanet alfa no está aprobado en menores de 18 años, por lo que frente a un inhibidor del factor Xa el respaldo sigue siendo el CCP de 4 factores.

Puente a HNF en cardiocirugía

Es prácticamente el único escenario pediátrico en que el puente debe hacerse con heparina no fraccionada y no con HBPM.

Fundamento

- Reversibilidad completa con protamina y vida media de 60–90 min, que permite suspender la misma mañana del procedimiento.
- Titulable frente al bajo débito, la disfunción renal aguda y los cambios de volumen del postoperatorio; la HBPM tiene cinética impredecible en esas condiciones y no se revierte.
- Continuidad con la heparinización de circulación extracorpórea, que emplea el mismo fármaco y antídoto.
- Permite reinicio precoz y suspensión inmediata ante débito pleural elevado o taponamiento.

Indicaciones: Válvula mecánica sobre todo mitral o tricúspide, o dentro de los 3 meses del recambio, Fontan con trombosis previa, shunt sistémico-pulmonar, asistencia ventricular y re-operación con esternotomía previa.

Tabla 8.- Esquema perioperatorio en cardiocirugía.

ESQUEMA PERIOPERATORIO

Momento	Conducta
D-5 (acenocumarol D-3)	**Suspender el AVK.** Hospitalizar cuando el INR sea menor de 2.
D-3 a D-2	**Iniciar HNF endovenosa sin bolo.** El bolo de 75 U/kg se reserva para el paciente que ingresa sin anticoagulación.
Mantención	28 U/kg/h en menores de 1 año y 20 U/kg/h en mayores. Meta anti-Xa 0,35–0,7 UI/mL o TTPA 1,5–2,5 veces el basal.
D-1	**Control de INR.** Vitamina K 0,03 mg/kg vía oral si el INR es ≥ 1,5.
D0, 4–6 h pre-op	**Suspender la infusión.** TTPA o ACT e INR (< 1,5) al ingreso a pabellón.
Intraoperatorio	**Heparinización de CEC 300–400 U/kg** con ACT > 480 s. Reversión con protamina 1–1,3 mg por cada 100 U de heparina.
12–24 h post	**Reiniciar HNF sin bolo,** con débito pleural menor de 1–2 mL/kg/h y ecocardiograma sin derrame. Partir en rango bajo (anti-Xa 0,3–0,5).
POD 1–2	**Reiniciar el AVK** al recuperar la tolerancia enteral, en dosis habitual y sin carga.
POD 3–7	**Traslape** hasta alcanzar INR ≥ 2 en dos controles separados por 24 h.

Los puntos donde el esquema se rompe

El riesgo no está en la interrupción sino en el reinicio. El sangrado mayor perioperatorio en válvula mecánica se concentra en el reinicio precoz de la HNF, no en las 48 h sin anticoagulación. Ante la duda, diferir a 24–48 h con

dosis profiláctica intermedia es más defendible que forzar el rango terapéutico en el día 0.

- Resistencia a heparina. En lactantes y neonatos la antitrombina fisiológicamente baja, y su consumo durante la CEC, producen respuesta subóptima. Si no se alcanza la meta de anti-Xa con dosis crecientes, medir antitrombina antes de seguir escalando; algunos centros aportan concentrado de antitrombina o plasma.

  El error clásico es titular solo por TTPA, que además está distorsionado por los reactantes de fase aguda del postoperatorio: en cardiocirugía pediátrica el anti-Xa es el parámetro preferible.
- Trombocitopenia inducida por heparina. Poco frecuente en niños, pero este grupo tiene exposición repetida a HNF. Si las plaquetas caen más de 50 % entre el día 5 y el 10, cambiar a bivalirudina o argatrobán, que son además los agentes de elección si debe realizarse CEC con TIH activa.
- Antiagregación. En Fontan y en shunts la aspirina se mantiene en el perioperatorio; no forma parte del puente ni lo sustituye.
- Cateterismos y estudio electrofisiológico. No requieren puente: son procedimientos de bajo riesgo hemorrágico y se manejan con reducción transitoria del INR o incluso sin interrupción, según el sitio de acceso.

Anticoagulantes Orales Directos en Pediatría

Introducción

Los anticoagulantes orales directos (**ACOD o DOAC**), por sus siglas en inglés) representan un cambio de paradigma en el manejo del tromboembolismo venoso (TEV). A diferencia de las terapias tradicionales, actúan mediante la inhibición directa y reversible de enzimas específicas de la coagulación. Se clasifican en **inhibidores directos del factor Xa** (rivaroxabán, apixabán y edoxabán) e **inhibidores directos de la trombina o factor IIa** (dabigatrán) (21,22).

Entre sus principales ventajas destacan:

- Administración por vía oral
- Un rápido inicio de acción
- Una vida media corta
- Regímenes de dosificación fija.
- Farmacocinética predecible con baja variabilidad interindividual
- Escasas interacciones alimentarias, lo que elimina la necesidad de monitorización rutinaria y restricciones dietéticas.

Estas características optimizan la adherencia al tratamiento y mejoran la calidad de vida tanto de los pacientes como de su entorno familiar. Asimismo, la evidencia en adultos ha demostrado consistentemente que los DOAC son más costo-efectivos que el tratamiento estándar, al reducir los costos asociados a la monitorización, el tiempo de hospitalización y la complejidad logística de su administración (21).

Uso en pediatría:

- Están indicados para el tratamiento y la prevención secundaria del TEV en pacientes pediátricos seleccionados.
- Ofrecen una respuesta anticoagulante más predecible
- Requieren menor monitorización que los antagonistas de la vitamina K (21,22).

ACOD Aprobados en Pediatría y sus Características

Una de las principales fortalezas de los ACOD/ DOAC es que constituyen la primera generación de anticoagulantes investigada exhaustivamente en la población pediátrica. Actualmente, existe sólida evidencia que los respalda como una alternativa eficaz y segura para el tratamiento y la prevención del TEV en niños.

Los ACOD aprobados por la FDA para uso pediátrico son Rivaroxabán, Dabigatrán y Apixabán (21,22).

Consideraciones Prácticas para el Inicio de DOAC

Debido a las diferencias fisiológicas inherentes entre la población pediátrica y la adulta, existen múltiples consideraciones prácticas que deben evaluarse rigurosamente antes de prescribir la primera dosis (22).

- **Estabilidad hemodinámica:** El uso de los DOAC debe reservarse exclusivamente para pacientes que están hemodinámicamente estables.
- **Tolerancia a la vía oral y soporte enteral:** El paciente debe demostrar una tolerancia fiable a la alimentación enteral o a la administración por sonda nasogástrica durante un período mínimo de 48 horas. En el contexto de administración por sonda, actualmente solo se dispone de evidencia documentada para el uso de rivaroxabán.
- **Función renal y hepática:** Es imprescindible realizar una medición basal de creatinina sérica para estimar la tasa de filtración glomerular, así como pruebas de función hepática. Las disfunciones orgánicas graves representan una contraindicación para el uso de estos fármacos.
- **Contraindicaciones específicas:** Los DOAC no están indicados en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas, síndrome antifosfolípido (SAF) triple

positivo, ni en neonatos prematuros que no hayan alcanzado una edad gestacional corregida de 37 semanas y/o un peso mínimo de 2,6 kg (22,23).

- **Interacciones farmacológicas:** Resulta crítico revisar el uso concomitante de medicamentos que actúen como inhibidores o inductores potentes del citocromo CYP3A4 y de la glicoproteína P (P-gp) como ciertos antifúngicos azólicos o anticonvulsivantes, debido al riesgo de alterar significativamente los niveles plasmáticos del anticoagulante.
- **Sitio de absorción gastrointestinal:** Se debe evaluar la presencia de trastornos malabsortivos o síndrome de intestino corto. En pacientes con sondas de alimentación post-pilóricas (nasoyeyunales), la absorción del DOAC podría ser subóptima, ya que estos fármacos se absorben principalmente en el estómago y en el intestino delgado proximal.
- **Manejo en adolescentes:** En pacientes en edad fértil, se debe advertir precozmente sobre el riesgo de sangrado menstrual abundante, un efecto adverso descrito especialmente con el uso de rivaroxabán (24).
- **Manejo en lactantes:** esta población requiere ajustes posológicos frecuentes debido al rápido incremento ponderal y a la continua maduración de los sistemas metabólicos y de aclaramiento renal.

Inicio del Tratamiento y Transición desde Anticoagulación Parenteral

Los DOAC deben iniciarse después de al menos 5 días de anticoagulación parenteral (de preferencia con HBPM), utilizando la dosis indicada según el peso (21,22).

- **Desde HBPM:** iniciar el DOAC al momento de la siguiente dosis programada (o hasta 2 horas antes).
- **Desde HNF intravenosa:** iniciar el DOAC junto con suspender la infusión.

Evaluación Previa al inicio del tratamiento

Se recomienda solicitar hemograma con recuento de plaquetas, TP, TTPA, función renal y función hepática antes de iniciar cualquier DOAC, con el fin de descartar criterios de exclusión. Los detalles específicos por fármaco se describen en cada sección correspondiente (22).

Seguimiento y Decisión Compartida

Actualmente, la elección del tratamiento debe fundamentarse en un modelo de decisión clínica compartida con la familia, sopesando las ventajas de la administración oral frente a la escasez de datos de seguridad a largo plazo en subpoblaciones pediátricas específicas (21,24).

Si bien estos medicamentos no requieren una monitorización de rutina para el ajuste de dosis, es mandatorio mantener un seguimiento clínico estrecho del paciente con el fin de garantizar una adherencia terapéutica, vigilar la aparición de potenciales efectos adversos (principalmente manifestaciones hemorrágicas) y reajustar las dosis conforme al desarrollo pondo estatural (21).

Rivaroxabán

Descripción y Mecanismo de Acción

Rivaroxabán es un inhibidor selectivo, directo y reversible del factor Xa de la coagulación. Su mecanismo de acción le permite inhibir tanto al factor Xa libre en plasma como al integrado en el complejo protrombinasa. Al tratarse de una unión reversible, su efecto farmacodinámico cesa al suspender la administración del fármaco. Posee un inicio de acción rápido, alcanzando su concentración plasmática máxima entre 1 y 3 horas tras la toma, y no requiere de forma rutinaria monitorización de sus niveles terapéuticos (21).

Evidencia Disponible en Pediatría

El perfil clínico de rivaroxabán en la población pediátrica se caracteriza por una eficacia comparable o superior al estándar de tratamiento y un perfil de seguridad favorable, sustentado principalmente en los resultados del programa de desarrollo clínico EINSTEIN-Jr (25,26).

Perfil de Eficacia

- **Tratamiento del TEV:** En el ensayo clínico fase 3 EINSTEIN-Jr, Rivaroxabán mostró una tasa de recurrencia de TEV del 1,2%, en comparación con el 3,0% registrado en el grupo que recibió el tratamiento estándar (heparinas o antagonistas de la vitamina K) (26).
- **Resolución del trombo:** Mediante estudios de imagen seriados, Rivaroxabán demostró una mayor tasa de resolución completa del trombo frente al estándar terapéutico (38% vs. 26%; OR: 1,70) (26).
- **Trombosis asociada a catéter venoso central (CVC-TEV):** Un subanálisis que incluyó a 126 pacientes pediátricos con trombosis asociada a catéter no reportó recurrencias y evidenció una recanalización venosa (total o parcial) en más del 90% de los casos (22).
- **Prevención primaria (estudio UNIVERSE):** En niños sometidos al procedimiento de Fontan, rivaroxabán presentó una tendencia clínica favorable, con una incidencia de eventos trombóticos de entre el 2% y el 3%, frente al 9% observado en el grupo asignado a aspirina (27).
- **Metaanálisis:** Un análisis global de ensayos clínicos pediátricos ratificó que los DOAC (liderados por la evidencia de rivaroxabán) reducen significativamente la incidencia de TEV en esquemas de tromboprofilaxis (RR: 0,63) (28).

Perfil de Seguridad

- **Sangrado mayor:** En el estudio EINSTEIN-Jr, no se reportaron casos de sangrado mayor en el brazo de rivaroxabán (0%), frente a una tasa del 1,2% en el grupo de tratamiento estándar (26).
- **Sangrado no mayor clínicamente relevante (SNMCR):** La incidencia fue del 3%, discretamente superior al estándar en ciertos análisis; no obstante, los paneles de expertos consideran que representa un riesgo bajo y manejable (26).
- **Seguridad en adolescentes:** Se ha identificado a la menorragia (sangrado menstrual abundante) como un efecto adverso crítico en pacientes post menárquicas, con tasas reportadas de entre el 15% y el 19% en ensayos clínicos, y que alcanzan hasta el 46% en estudios de vida real (22,23).
- **Mortalidad:** No se han atribuido fallecimientos al uso de Rivaroxabán en los protocolos clínicos pediátricos vigentes (26).

Consideraciones Prácticas y Limitaciones Específicas

- **Disponibilidad y formulaciones:** Es importante confirmar la disponibilidad local del fármaco y sus formas farmacéuticas. Debido a que en Chile no se dispone de formulaciones líquidas comerciales de uso pediátrico, cada centro de salud debe evaluar la viabilidad de realizar preparaciones magistrales específicas según los requerimientos posológicos de cada paciente.
- **Efecto de la alimentación:** La biodisponibilidad de rivaroxabán optimiza significativamente cuando se administra de forma concomitante con alimentos, alcanzando entre el 80% y el 100% (frente a un 66% en condiciones de ayuno). En los ensayos clínicos, el fármaco se administró con un volumen de líquido adecuado para la edad, durante o inmediatamente después de una comida.
- **Terapia puente parenteral:** De acuerdo con los términos de su licencia pediátrica, el tratamiento con rivaroxabán debe iniciarse únicamente tras haber completado un mínimo de 5 días de anticoagulación parenteral inicial, habitualmente con HBPM (22).
- **Contraindicaciones absolutas:** no se recomienda su uso en recién nacidos prematuros (menores de 37 semanas de edad gestacional corregida), pacientes con insuficiencia renal grave (eGFR <30 mL/min/1,73 m²), insuficiencia hepática grave o en aquellos con síndrome antifosfolípido (SAF) triple positivo (22).

Tabla 9. Dosificación de rivaroxabán para tratamiento y profilaxis pediátrica, y ajuste en insuficiencia renal.

DOSIFICACIÓN DE RIVAROXABÁN

TABLA 1. Dosificación de rivaroxabán para tratamiento según peso: lactantes, niños y adolescentes*

Peso	Dosis	Intervalo de dosis
2,6 a 2,9 kg	0,8 mg/dosis	Cada 8 horas
3 a 3,9 kg	0,9 mg/dosis	Cada 8 horas
4 a 4,9 kg	1,4 mg/dosis	Cada 8 horas
5 a 6,9 kg	1,6 mg/dosis	Cada 8 horas
7 a 7,9 kg	1,8 mg/dosis	Cada 8 horas
8 a 8,9 kg	2,4 mg/dosis	Cada 8 horas
9 a 9,9 kg	2,8 mg/dosis	Cada 8 horas
10 a 11,9 kg	3 mg/dosis	Cada 8 horas
12 a 29,9 kg	5 mg/dosis	Cada 12 horas
30 a 49,9 kg	15 mg/dosis	Cada 24 horas
≥ 50 kg	20 mg/dosis	Cada 24 horas

* No existen datos sobre la seguridad o eficacia del comprimido de 2,5 mg, por lo que no se recomienda en el grupo de edad pediátrica.

TABLA 2. Dosificación de rivaroxabán para profilaxis** según peso: niños ≥2 años y adolescentes*

Peso***	Dosis	Intervalo de dosis
7 a 7,9 kg	1,1 mg/dosis	Cada 12 horas
8 a 9,9 kg	1,6 mg/dosis	Cada 12 horas
10 a 11,9 kg	1,7 mg/dosis	Cada 12 horas
12 a 19,9 kg	2 mg/dosis	Cada 12 horas
20 a 29,9 kg	2,5 mg/dosis	Cada 12 horas
30 a 49,9 kg	7,5 mg/dosis	Cada 24 horas
≥ 50 kg	10 mg/dosis	Cada 24 horas

* No existen datos sobre la seguridad o eficacia del comprimido de 2,5 mg, por lo que no se recomienda en el grupo de edad pediátrica.
** Dosis extrapolada de la dosificación de profilaxis aprobada por la FDA en pacientes con cardiopatía congénita.
*** Nota: en lactantes < 7 kg, la dosificación para profilaxis es equivalente a la dosificación para tratamiento.

Dosificación en insuficiencia renal:

- **Lactantes ≥2,6 kg:** Evitar su uso cuando la creatinina sérica esté por encima del percentil 97,5.
- **Niños y adolescentes:** Evitar su uso cuando la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) sea < 50 mL/min/1,73 m².

Dosificación

La dosis pediátrica autorizada se determinó mediante modelos farmacocinéticos que buscan alcanzar un área bajo la curva (AUC) equivalente a la exposición plasmática de la dosis de 20 mg una vez al día en el adulto. La dosificación se ajusta según el peso del paciente y difiere entre esquemas de tratamiento y de profilaxis (21,25) (Tabla 9)

Perfil Farmacocinético en Niños

- **Absorción:** Se absorbe predominantemente en la porción distal del estómago y en el intestino delgado proximal. En pacientes con síndrome de intestino corto o portadores de sondas postpilóricas (nasoyeyunales), la absorción puede ser subóptima. Se considera que la función gastrointestinal es metabólicamente estable y apta para una absorción fiable en niños nacidos a término (desde las 37 semanas) que hayan completado al menos 10 días de alimentación enteral total (21).
- **Vida media de eliminación:** Es notablemente más corta en los grupos etarios menores debido a un aclaramiento plasmático más rápido, lo que justifica regímenes de dosificación más frecuentes (hasta tres veces al día en lactantes): adolescentes ~4,2 horas; 2 a <12 años ~3 horas; 0,5 a <2 años ~1,9 horas; menores de 0,5 años ~1,6 horas.
- **Metabolismo y excreción:** Se metaboliza por vía hepática (mediante las isoenzimas CYP3A4/5 y CYP2J2) y se elimina mayoritariamente por depuración renal (66%) y fecal.

Monitorización y Pruebas de Laboratorio

No se requiere el control de rutina de los niveles de rivaroxabán, ya que los niveles del fármaco son relativamente predecibles para una dosis determinada (21).

La cuantificación analítica del fármaco puede estar indicada en escenarios clínicos específicos (21):

- Casos de sobredosis o sospecha de toxicidad.
- Evaluación de la adherencia terapéutica o sospecha de malabsorción gastrointestinal.
- Procedimientos quirúrgicos de urgencia o eventos hemorrágicos graves, para estimar el riesgo de sangrado intraoperatorio.
- Poblaciones complejas (lactantes menores, pacientes críticamente enfermos o con comorbilidades graves).

Al interpretar los resultados, se debe considerar que no existen rangos terapéuticos pediátricos validados con desenlaces clínicos, por lo que se extrapolan los valores de referencia del adulto. Adicionalmente, el ensayo cromogénico anti-factor Xa específico para rivaroxabán no se encuentra disponible de forma universal.

***En situaciones de emergencia**, ante la ausencia de pruebas específicas, el tiempo de protrombina (TP) o los niveles de anti-Xa calibrados para HBPM pueden utilizarse de forma cualitativa únicamente para confirmar o descartar presencia del fármaco en el organismo (21).*

Agente de reversión: Aunque existe el andexanet alfa como antídoto específico para revertir el efecto del inhibidor del factor Xa en adultos, este agente biológico no ha sido evaluado ni cuenta con aprobación formal para su uso en la población pediátrica. (21,22)

Apixabán

Apixabán ha sido autorizado para el tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV) y la prevención de sus recurrencias en pacientes pediátricos mayores de 28 días de vida.

Descripción y Mecanismo de Acción

Es un inhibidor directo, selectivo y reversible del factor Xa de la coagulación. Su mecanismo de acción le permite bloquear tanto al factor Xa libre en plasma como al integrado en el complejo protrombinasa (unido al coágulo), interrumpiendo así la generación de trombina (21).

Evidencia Disponible en Pediatría

Aunque el cuerpo de evidencia clínica es menos extenso que el de rivaroxabán, se sustenta en ensayos clínicos de fase 2, 3 y 4 de alta calidad metodológica que abarcan diversas poblaciones pediátricas de alto riesgo. (21,29,30)

Estudio PREVAPIX-ALL (Tromboprofilaxis en Oncología)

Es el ensayo clínico fase 3 más relevante respecto a la prevención primaria de TEV en pacientes pediátricos con patología hemato-oncológica (29).

- **Población:** 512 pacientes de 1 a 18 años con leucemia linfoblástica aguda (LLA) o linfoma, portadores de un catéter venoso central (CVC) y en régimen de quimioterapia con asparaginasa.
- **Eficacia:** En la población global del estudio, apixabán mostró una reducción numérica de los eventos de TEV (12,1% vs. 17,6% en el grupo control), aunque esta diferencia no alcanzó significancia estadística estricta en el análisis primario (29).
- **Análisis de subgrupos (obesidad):** Un hallazgo crítico demostró que en el subgrupo de pacientes con obesidad, apixabán redujo el riesgo de TEV en un 91% (incidencia de 2,8% vs. 25,0% con el estándar de cuidado).
- **Seguridad:** La tasa de sangrado mayor fue idéntica en ambos brazos de tratamiento (1%), demostrando un perfil de seguridad favorable y

posicionándose como una alternativa con mayor aceptabilidad frente a las inyecciones subcutáneas de HBPM.(29)

Estudio SAXOPHONE (Tromboprofilaxis en Cardiopatías)

Ensayo clínico fase 2 que aportó datos cruciales sobre la seguridad y el comportamiento farmacocinético en pacientes con cardiopatías (39).

- **Población:** 192 niños desde los 28 días de vida hasta menores de 18 años, con cardiopatía congénita o adquirida, que requerían anticoagulación crónica.
- **Resultados:** No se registraron eventos tromboembólicos en ninguno de los brazos de estudio. Se confirmó que el régimen de dosificación fija ajustado por peso logra niveles de exposición plasmática equivalentes a los del adulto (30).

Estudio CANINES (Tratamiento del TEV) (21)

Ensayo clínico fase 4 diseñado específicamente para evaluar el tratamiento del TEV agudo en la población pediátrica, consolidando el perfil de seguridad ya observado en los escenarios de profilaxis.

Tabla 10.- Dosis de profilaxis de Apixaban

Dosis de profilaxis de Apixaban

Rango de peso (kg)	Dosis
≥ 35	2,5 mg, 2 veces al día
25 a < 35	2,0 mg, 2 veces al día
18 a < 25	1,5 mg, 2 veces al día
10,5 a < 18	1,0 mg, 2 veces al día
6 a < 10,5	0,5 mg, 2 veces al día

Fuente: O'Brien SH, Rodriguez V, Lew G, Newburger JW, Schultz CL, Orgel E, et al. Apixaban versus no anticoagulation for the prevention of venous thromboembolism in children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukaemia or lymphoma (PREVAPIX-ALL): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. Lancet Haematol. 2024;11(1):e27-e37.

Tabla 11.- Dosis de tratamiento de Apixaban.

Dosis de Apixaban para tratamiento
Estudio Saxophone

Rango de peso (kg)	Dosis	Formulación
3 a <4 kg	0.2 mg cada 12 h	Cápsula 0.1 mg
4 a <5 kg	0.3 mg cada 12 h	Cápsula 0.1 mg
5 a <6 kg	0.5 mg cada 12 h	Tableta 0.5 mg
6 a <9 kg	1 mg cada 12 h	Tableta 0.5 mg
9 a <12 kg	1.5 mg cada 12 h	Tableta 0.5 mg
12 a <18 kg	2 mg cada 12 h	Tableta de 0.5 mg o solución oral 0.4 mg/mL
18 a <25 kg	3 mg cada 12 h	Tableta de 0.5 mg o solución oral 0.4 mg/mL
25 a <35 kg	4 mg cada 12 h	Tableta de 0.5 mg o solución oral 0.4 mg/mL
≥35 kg	5 mg cada 12 h	Tableta de 0.5 mg, solución oral 0.4 mg/mL, o tableta de 5 mg.

Fuente: Payne RM, Burns KM, Glatz AC, Male C, Donti A, Brandão LR, et al. Apixaban for prevention of thromboembolism in pediatric heart disease. J Am Coll Cardiol. 2023;82(24):2296-2309.

Perfil Farmacocinético y Farmacodinamia (PK/PD)

La evidencia PK/PD indica que apixabán exhibe un comportamiento predecible en niños mediante esquemas de dosificación basados en el peso corporal:

- **Absorción:** Se absorbe predominantemente en la porción distal del estómago y en el intestino delgado proximal. Pacientes con síndrome de intestino corto o con nutrición enteral por sonda postpilórica pueden presentar una absorción subóptima. A diferencia de otros DOAC, apixabán puede administrarse con o sin alimentos sin que se altere significativamente su perfil farmacocinético.(21,22)
- **Distribución:** El volumen aparente de distribución (Vd) se incrementa de manera proporcional al peso corporal. Presenta una elevada unión a proteínas plasmáticas (aproximadamente del 87%) (21).
- **Metabolismo e interacciones farmacológicas:** Se metaboliza por vía hepática principalmente a través de la isoenzima CYP3A4/5 y es sustrato de la glicoproteína P (P-gp). Esto genera interacciones farmacológicas

clínicamente relevantes con antifúngicos azólicos (ketoconazol, fluconazol), inhibidores de la proteasa del VIH (ritonavir), claritromicina, rifampicina, anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital), amiodarona y ciclosporina (22).

- **Eliminación:** La vida media de eliminación (t½) estimada en niños es de 8 a 12 horas. El aclaramiento aumenta con la edad; se estima que la maduración de los procesos de eliminación alcanza el 50% de la capacidad del adulto alrededor de los 3 meses de vida. Su depuración se realiza por vía fecal (56%), renal (27%) y biliar (22).

Variabilidad en Poblaciones Específicas

- **Cardiopatías:** En niños con cardiopatías congénitas o adquiridas (particularmente tras la cirugía de Fontan), el aclaramiento es casi un 16,9% menor respecto a otros pacientes, presumiblemente debido a disfunción hepática pasiva secundaria a su condición hemodinámica.
- **Hemato-oncología:** En pacientes con leucemia o linfoma tratados con asparaginasa, la absorción es notablemente más lenta, registrando una constante de absorción (Ka) un 62,8% menor que en otros grupos pediátricos.
- **Obesidad:** A diferencia del adulto, donde el índice de masa corporal ejerce un efecto modesto, en pediatría se requiere la aplicación estricta de nomogramas de dosis fijas ajustadas por peso para asegurar concentraciones plasmáticas terapéuticas equiparables a las del adulto.

Consideraciones Prácticas y Monitorización

- **Formulación y administración:** Actualmente no se comercializan en Chile preparaciones líquidas específicas para uso pediátrico. No obstante, las tabletas de Apixabán pueden triturarse, suspenderse en agua o mezclarse con compota de manzana para su administración oral o mediante sonda nasogástrica (22).
- **Terapia puente parenteral:** Al igual que con otros DOAC, para el tratamiento del TEV agudo el fármaco debe iniciarse únicamente tras un mínimo de 5 días de anticoagulación parenteral inicial (habitualmente con HBPM) (22).
- **Evaluación basal:** Es indispensable solicitar un hemograma (recuento plaquetario y riesgo hemorrágico) junto con pruebas de función renal y hepática para descartar criterios de exclusión.
- **Monitorización analítica:** No se realiza de forma rutinaria y la cuantificación de niveles plasmáticos no está disponible de forma universal. Se debe reservar para: hemorragia activa o cirugía urgente, extremos de peso corporal, deterioro renal o hepático, sospecha de sobredosis o falta de adherencia, y necesidad de reversión de la anticoagulación (21).

Apixaban puede prolongar de forma variable el TP y el TTPA, siendo menos sensible que rivaroxabán. Por lo tanto, las pruebas de coagulación de rutina no son útiles ni están validadas para el seguimiento o control del efecto terapéutico.

Agente de reversión: El andexanet alfa actúa como antídoto específico en adultos; sin embargo, actualmente su uso no se encuentra aprobado ni evaluado en la población pediátrica. (21,22).

Dabigatrán

Dabigatrán etexilato está autorizado para el tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV) agudo y para la prevención secundaria de sus recurrencias en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta los 18 años de edad (21,22).

Descripción y Mecanismo de Acción

Es un inhibidor directo y reversible de la trombina (factor IIa) que se une competitivamente tanto a la trombina libre como a la unida a fibrina. Representa el único inhibidor directo de la trombina disponible para uso pediátrico. Su característica farmacológica distintiva es que se administra como un profármaco lipofílico, el cual se convierte de forma rápida y completa en su metabolito activo (dabigatrán) tras la absorción intestinal mediante hidrólisis catalizada por esterasas.

Evidencia Disponible en Pediatría

Su aprobación clínica en el entorno pediátrico se fundamenta principalmente en los resultados del estudio DIVERSITY, un ensayo clínico fase 2b/3. Este protocolo demostró la no inferioridad de dabigatrán frente al tratamiento estándar (heparinas o antagonistas de la vitamina K) en términos de eficacia (resolución del trombo y ausencia de recurrencia trombótica) y seguridad (tasas de sangrado mayor y no mayor similares entre ambos grupos) (31).

Al igual que rivaroxabán y apixabán, las guías clínicas estipulan que el tratamiento con dabigatrán debe iniciarse únicamente tras haber completado un período mínimo de 5 días (y hasta un máximo de 21 días según el protocolo clínico específico) de anticoagulación parenteral inicial (21,31).

Perfil Farmacocinético y Farmacodinámico (PK/PD)

- **Absorción y biodisponibilidad:** se absorbe predominantemente en la región gástrica inferior y en el duodeno. Su biodisponibilidad absoluta es notablemente baja, estimada entre un 3% y un 7%.
- **Cinética plasmática:** El tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima y el inicio de su efecto anticoagulante varía entre 22 minutos y 4,5 horas. Se describe un retraso en el pico de concentración máxima si el fármaco se coadministra con alimentos ricos en grasas, aunque esto no altera la exposición total (AUC).

- **Distribución:** Presenta una baja unión a proteínas plasmáticas (entre el 32% y el 35%). Debido a esta baja unión molecular, es un fármaco parcialmente dializable (a diferencia de los inhibidores del factor Xa) (22).

Tabla 12 .- Dosis de Dabigatran en niños < 2 años.

Dosis de dabigatrán etexilato en pediatría – Estudio DIVERSITY
Niños < 2 años – dosis por peso y edad

Peso (kg)	Edad (meses)	Dosis de tratamiento
3–3.9	3–5.9	30 mg 2 veces al día
4–4.9	3–9.9	40 mg 2 veces al día
5–6.9	3–4.9	40 mg 2 veces al día
5–6.9	5–23.9	50 mg 2 veces al día
7–8.9	3–3.9	50 mg 2 veces al día
7–8.9	4–8.9	60 mg 2 veces al día
7–8.9	9–23.9	70 mg 2 veces al día
9–10.9	5–5.9	60 mg 2 veces al día
9–10.9	6–10.9	80 mg 2 veces al día
9–10.9	11–23.9	90 mg 2 veces al día
11–12.9	8–17.9	100 mg 2 veces al día
11–12.9	18–23.9	110 mg 2 veces al día
13–15.9	10–10.9	100 mg 2 veces al día
13–15.9	11–23.9	140 mg 2 veces al día
16–20.9	12–23.9	140 mg 2 veces al día
21–25.9	18–23.9	180 mg 2 veces al día

Fuente: Halton J, Brandão LR, Luciani M, et al. Dabigatran etexilate for the treatment of acute venous thromboembolism in children (DIVERSITY): a randomised, controlled, open-label, phase 2b/3, non-inferiority trial. Lancet Haematol. 2020;8:e22-e33.

- **Metabolismo e interacciones farmacológicas:** A diferencia de rivaroxabán y apixabán, dabigatrán no requiere metabolismo oxidativo a través del sistema CYP450. En su lugar, sufre una conjugación directa (glucuronidación) que genera acilglucurónidos activos.

- Sin embargo, es sustrato de la glicoproteína P (P-gp), por lo que presenta interacciones farmacológicas clínicamente críticas con inductores o inhibidores de esta proteína (amiodarona, quinidina, antifúngicos azólicos, ritonavir e inhibidores de la bomba de protones) (22).

- **Eliminación:** Se elimina predominantemente por depuración renal (80%) en forma de fármaco inalterado. La función renal es la covariable fisiológica más importante para determinar el aclaramiento y la dosificación adecuada en pediatría. Su vida media de eliminación en niños se estima en un rango de 9 a 11 horas, pudiendo prolongarse entre 12 y 17 horas en subpoblaciones específicas o neonatos debido a la inmadurez de la filtración glomerular (22).

Tabla 13.- Dosis de Dabigatran en pediatría. En niños de 2 a 11.9 años.

Dosis de dabigatrán etexilato
Niños de 2 a 11,9 años – dosis por peso y edad

Peso (kg)	Dosis de tratamiento
7–8.9	70 mg 2 veces al día
9–10.9	90 mg 2 veces al día
11–12.9	110 mg 2 veces al día
13–15.9	140 mg 2 veces al día
16–20.9	170 mg 2 veces al día
21–40.9	220 mg 2 veces al día
≥41	260 mg 2 veces al día

Fuente: Halton J, Brandão LR, Luciani M, et al. Dabigatran etexilate for the treatment of acute venous thromboembolism in children (DIVERSITY): a randomised, controlled, open-label, phase 2b/3, non-inferiority trial. Lancet Haematol. 2020;8:e22-e33.

Tabla 14.- Dosis de Dabigatran en Niños y adolescentes de 8 a <18 años. (Cápsulas)

Dosis de dabigatrán etexilato
Niños y adolescentes de 8 a <18 años – cápsulas

Peso (kg)	Dosis de tratamiento
11 a <16	75 mg 2 veces al día
16 a <26	110 mg 2 veces al día
26 a <41	150 mg 2 veces al día
41 a <61	185 mg 2 veces al día
61 a <81	220 mg 2 veces al día
≥81	260 mg 2 veces al día

Fuente: Halton J, Brandão LR, Luciani M, et al. Dabigatran etexilate for the treatment of acute venous thromboembolism in children (DIVERSITY): a randomised, controlled, open-label, phase 2b/3, non-inferiority trial. Lancet Haematol. 2020;8:e22-e33.

Consideraciones Prácticas y Monitorización

- **Limitación de la formulación:** Actualmente no se dispone en Chile de formulaciones pediátricas específicas (como gránulos recubiertos). Las cápsulas convencionales de adultos no deben ser abiertas ni trituradas bajo ninguna circunstancia, ya que la eliminación de la cubierta de la cápsula incrementa drásticamente la biodisponibilidad del fármaco (hasta en un 75%), aumentando críticamente el riesgo de toxicidad y sangrado. El paciente debe ser capaz de deglutir la cápsula intacta (22).
- **Evaluación basal:** Es mandatorio realizar un hemograma (recuento plaquetario) y una evaluación basal estricta de la función renal y hepática para descartar contraindicaciones.
- **Monitorización analítica:** debido a su perfil PK/PD predecible, no se requiere una monitorización rutinaria de sus niveles plasmáticos. Dabigatrán prolonga el TP, el TTPA y de forma cuantitativa el tiempo de trombina (TT), siendo este último extremadamente sensible al fármaco (21).

Nota de alerta clínica: En el estudio DIVERSITY, aproximadamente el 10% de los pacientes pediátricos debieron discontinuar el tratamiento debido a la imposibilidad de alcanzar las concentraciones plasmáticas objetivo de dabigatrán.

Esto sugiere que, en escenarios clínicos complejos o pacientes con alteraciones del vaciamiento gástrico, la cuantificación de los niveles del fármaco (mediante el ensayo de tiempo de ecarina o tiempo de trombina diluido) podría ser necesaria para optimizar la terapia (31).

Agente de reversión: El Idarucizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado (Fab) diseñado como antídoto específico para la reversión inmediata de dabigatrán en adultos; no obstante, actualmente su uso no se encuentra formalmente aprobado ni evaluado en la población pediátrica (21,22).

Figura 21.- Disponibilidad en Chile de DOAC

Disponibilidad en Chile de DOAC

Apixabán	Rivaroxabán	Dabigatrán
Comprimidos recubiertos: 2,5 mg y 5 mg	Comprimidos recubiertos: 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg y 20 mg	Cápsulas: 75 mg, 110 mg y 150 mg

Figura 22.- Agentes reversores disponibles en Chile

Agentes reversores en Chile

Agente reversor	Disponibilidad en Chile
Idarucizumab (Praxbind®) — reversor especifico de dabigatrán, vía intravenosa	Disponible en Chile, sin aprobación en pediatría
Andexanet alfa (Andexxa®) — reversor especifico de inhibidores del factor Xa (rivaroxabán/apixabán)	No disponible en Chile, sin aprobación en pediatría

Estrategias de Reversión ante Hemorragias Graves o Cirugías de Emergencia

En escenarios clínicos críticos que involucran sangrados graves con riesgo vital o la necesidad inminente de un procedimiento quirúrgico de emergencia, se deben activar protocolos de reversión e intervenciones hemostáticas agresivas.

Limitaciones de los antídotos específicos:. **Antídotos específicos**: Andexanet alfa e idarucizumab tienen disponibilidad muy limitada en Chile y carecen de dosificación pediátrica formalmente validada. La vida media más corta de los DOAC en niños puede favorecer su eliminación espontánea (21,22).

- **Medidas de descontaminación gastrointestinal:** Si el escenario clínico lo permite y la última dosis se administró hace menos de 2 horas, se recomienda la administración de carbón activado a dosis de 1 g/kg de peso corporal, con el objetivo de absorber el remanente intraluminal y prevenir una mayor absorción sistémica (21).
- **Manejo de la hemorragia exanguinante o riesgo vital:** Ante un sangrado mayor que comprometa la vida del paciente, se fundamenta el uso de estrategias prohemostáticas inespecíficas (21):
    - **Complejo protrombínico concentrado (CCP):** Se sugiere la administración de CCP (de 3 o 4 factores) en dosis de 25 a 50 UI/kg (con un límite máximo de 2000 UI por dosis).
    - **Terapia antifibrinolítica coadyuvante:** Se debe instaurar el uso concomitante de agentes antifibrinolíticos de soporte, como el ácido tranexámico o el ácido aminocaproico, para estabilizar la formación del coágulo y mitigar el riesgo de hiperfibrinolisis secundaria.

Manejo General de la Hemorragia durante el Tratamiento con un DOAC

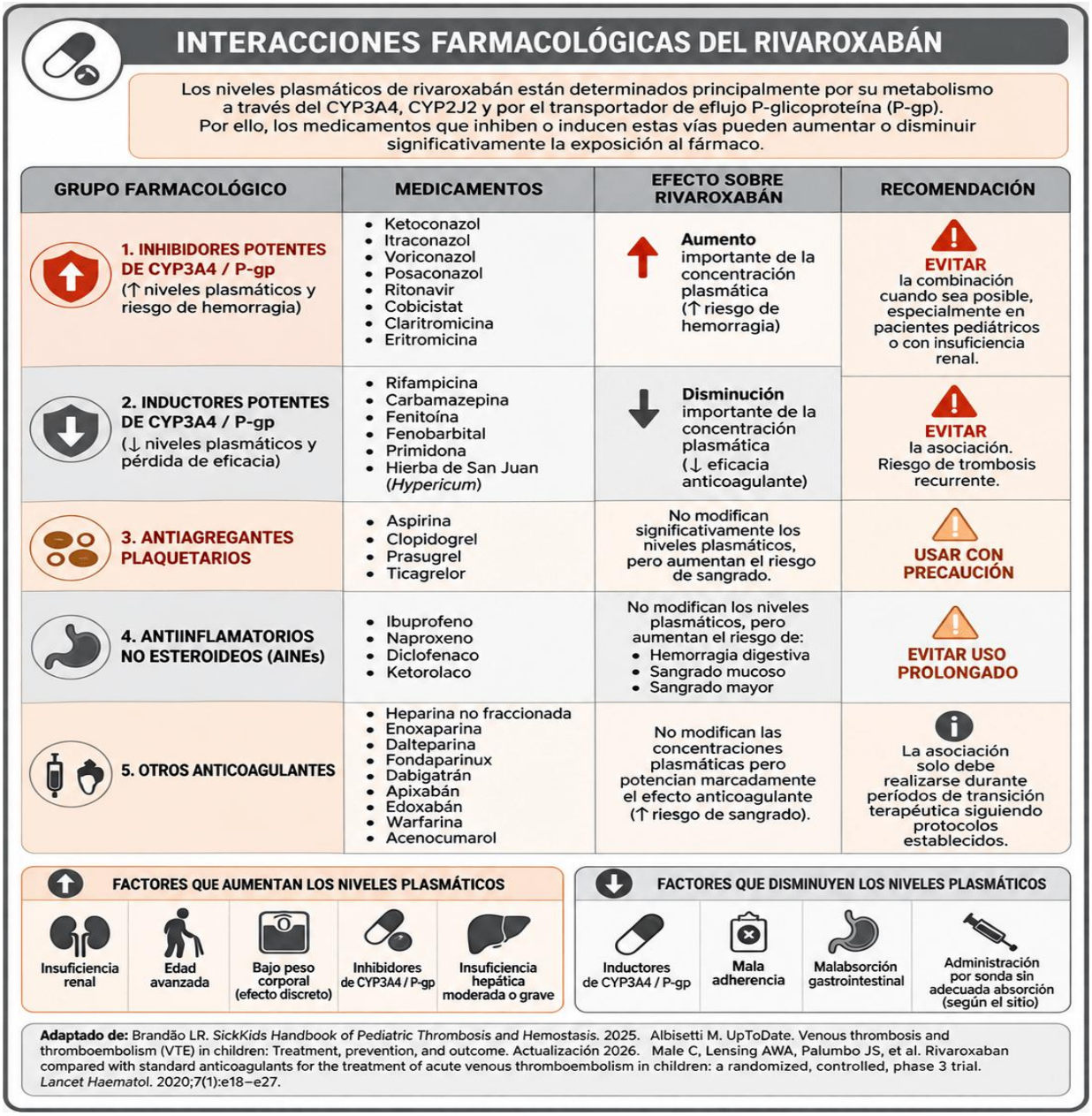
Más allá de las estrategias de reversión específicas descritas para dabigatrán, el manejo general de una hemorragia bajo tratamiento con cualquier DOAC depende de su gravedad (21):

- **Hemorragia leve:** Aplicar medidas hemostáticas locales, suspender temporalmente el DOAC y otros anticoagulantes o antiagregantes, y considerar ácido tranexámico.
- **Hemorragia moderada:** Suspender el DOAC e iniciar tratamiento con ácido tranexámico.
- **Hemorragia grave o potencialmente mortal:** Suspender el DOAC y otros fármacos antitrombóticos, administrar ácido tranexámico y concentrado de complejo protrombínico (CCP).

Interacciones Farmacológicas de los Anticoagulantes

Las interacciones farmacológicas pueden alterar el efecto de los anticoagulantes, aumentando el riesgo de hemorragia o trombosis, especialmente en pacientes pediátricos con polifarmacia. El rivaroxabán se metaboliza principalmente mediante CYP3A4 y CYP2J2, y es sustrato de la P-glicoproteína (P-gp), vías que determinan sus concentraciones plasmáticas (21,22).

Figura 23 .- Interacciones farmacológicas del rivaroxabán: Grupos farmacológicos, efecto en los niveles plasmáticos y recomendación clínica.



¿Cuándo Preferir HNF o HBPM en Lugar de un DOAC?

Los anticoagulantes parenterales son la opción preferida cuando existe (22):

- Necesidad de anticoagulación inmediata.
- Paciente crítico o cirugía reciente.
- Alto riesgo de hemorragia.
- Insuficiencia renal grave.
- Necesidad de monitorización estrecha o de una rápida reversión del efecto anticoagulante.

Contraindicaciones y Precauciones para el Uso de DOAC

La siguiente tabla resume los grupos de pacientes en los que los DOAC no deben usarse, o deben usarse con extrema precaución (21,22):

Imagen 24 .- Contraindicaciones y precauciones para el uso de DOAC en niños.



Manejo peri quirúrgico frente al uso de ACOD:

Si bien la estratificación del riesgo quirúrgico de sangrado no ha sido estudiada en niños con uso de ACOD, se sugiere el siguiente esquema de manejo peri-procedimiento, asumiendo función renal normal y recuento de plaquetas >50.000 x10⁹/L (21,22). (Tabla 15)

Tabla 15.- Propuesta de manejo perioperatorio.

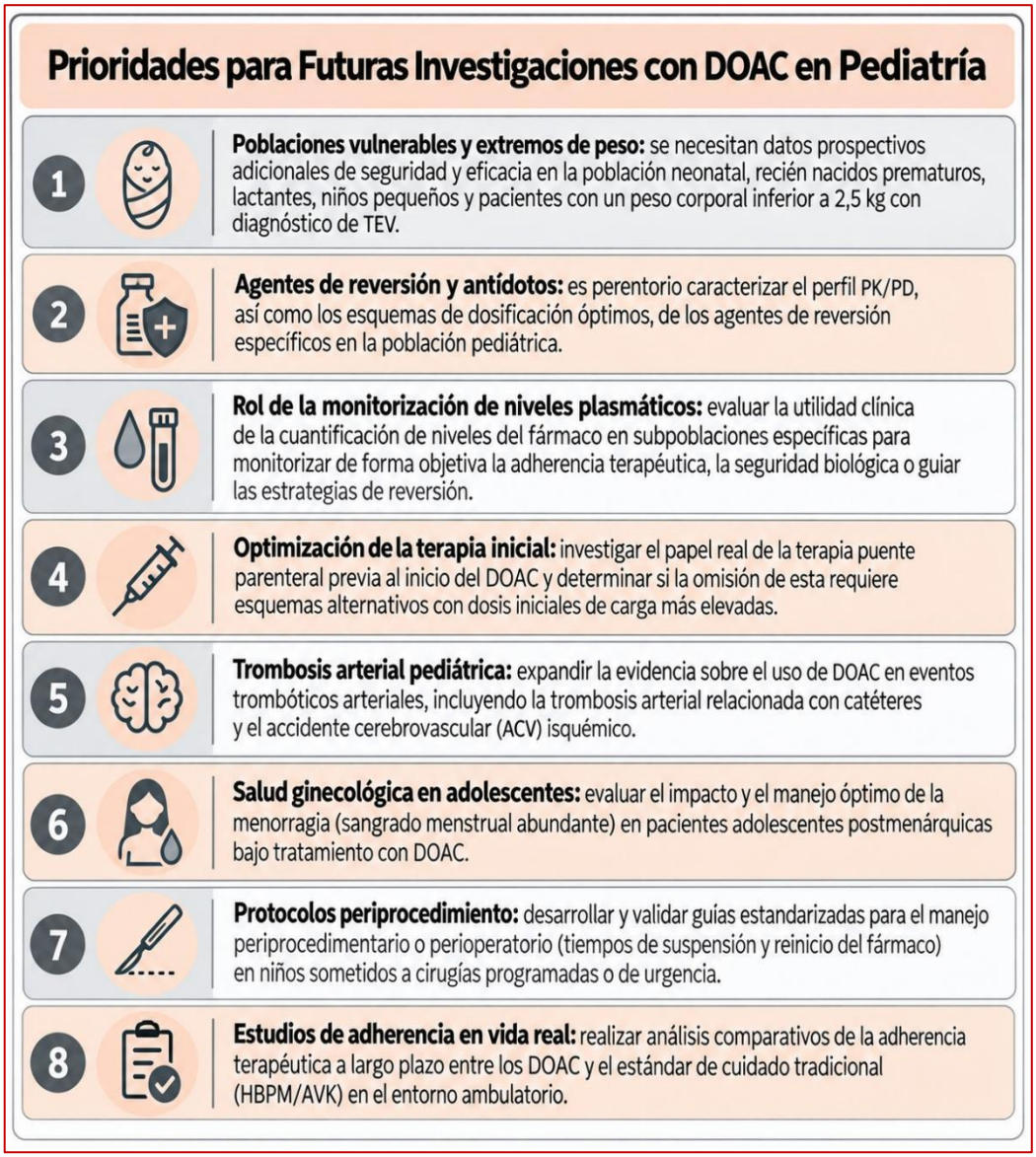
Propuesta de manejo operatorio

Agente	Procedimiento menor	Cirugía mayor	Punción lumbar
Rivaroxabán	Suspender 24 h; reiniciar 12–24 h después	Suspender 48 h; reiniciar 24–72 h después	Suspender 48 h; reiniciar 24 h después (limpia), 48 h (traumática)
Apixabán	Suspender 24 h; reiniciar 12–24 h después	Suspender 48 h; reiniciar 24–72 h después	Suspender 48 h; reiniciar 24 h después (limpia), 48 h (traumática)
Dabigatrán	Suspender 48 h; reiniciar 12–24 h después	Suspender 72 h (TFGe ≥50) o más. Reiniciar ≥72 h después	Suspender 72 h; reiniciar ≥72 h después

Prioridades para Futuras Investigaciones con DOAC en Pediatría

A pesar de los avances recientes, la evidencia actual identifica áreas críticas que requieren investigación prioritaria a través de estudios clínicos y registros prospectivos. (21,22,32)

Imagen 25.- Prioridades para Futuras Investigaciones con DOAC.



Cambios entre anticoagulantes

La transición entre anticoagulantes puede ser necesaria por procedimientos, cambios clínicos, efectos adversos o paso a tratamiento ambulatorio. Debe realizarse según una estrategia estandarizada para mantener una anticoagulación eficaz y reducir los riesgos de trombosis o sangrado por falta de cobertura o superposición excesiva de fármacos.

Recomendaciones prácticas para una transición segura entre los diferentes anticoagulantes utilizados en pediatría. (Tabla 16)

Tabla 16.- Cambio entre anticoagulantes.

Desde	Hacia	Procedimiento	Monitorización y precauciones
Desde HNF (infusión continua)	**HBPM**	Suspender la infusión y administrar la primera dosis de HBPM en el mismo momento.	Anti-Xa 4–6 h tras la 2.ª–3.ª dosis (objetivo terapéutico 0,5–1,0 UI/mL).
	AVK	Iniciar AVK el día 1–2 manteniendo la heparina. Suspender la heparina a partir del día 6, cuando el INR esté en rango terapéutico en 2 determinaciones consecutivas separadas ≥24 h.	Evitar dosis de carga elevadas (riesgo de necrosis cutánea en déficit de proteína C o S). INR diario al acercarse al rango.
	Rivaroxabán	Suspender la infusión e iniciar rivaroxabán en el mismo momento.	En TEV agudo, iniciar tras ≥5 días de anticoagulación parenteral.
	Dabigatrán	Suspender la infusión e iniciar dabigatrán en el mismo momento.	Requiere eGFR ≥50 mL/min/1,73 m² (Schwartz). ≥5 días de anticoagulación parenteral.
	Apixabán	Suspender la infusión e iniciar apixabán en el mismo momento.	≥5 días de anticoagulación inicial.
Desde HBPM	**HNF**	Iniciar la infusión sin bolo a la hora prevista para la siguiente dosis de HBPM.	Anti-Xa o TTPa 4–6 h después del inicio.
	AVK	Iniciar AVK el día 1–2 manteniendo la heparina. Suspender la heparina a partir del día 6, cuando el INR esté en rango terapéutico en 2 determinaciones consecutivas separadas ≥24 h.	Evitar dosis de carga elevadas (riesgo de necrosis cutánea en déficit de proteína C o S). INR diario al acercarse al rango.
	Rivaroxabán	Administrar rivaroxabán 0–2 h antes de la hora prevista para la siguiente dosis de HBPM y omitir esa dosis.	≥5 días de anticoagulación parenteral.
	Dabigatrán	Administrar dabigatrán 0–2 h antes de la hora prevista para la siguiente dosis de HBPM y omitir esa dosis.	eGFR ≥50 mL/min/1,73 m².
	Apixabán	Administrar apixabán a la hora prevista para la siguiente dosis de HBPM.	≥5 días de anticoagulación inicial.
Desde AVK	**HNF o HBPM**	Suspender AVK e iniciar la heparina cuando el INR sea <2,0.	INR diario si el riesgo trombótico es alto.
	Rivaroxabán	Suspender AVK e iniciar rivaroxabán cuando el INR sea ≤2,5.	Tras el inicio, el INR no es válido para evaluar el efecto anticoagulante.
	Dabigatrán	Suspender AVK e iniciar dabigatrán cuando el INR sea <2,0.	eGFR ≥50 mL/min/1,73 m².
	Apixabán	Suspender AVK e iniciar apixabán cuando el INR sea <2,0.	Ajustar dosis y formulación al tramo de peso.
Desde rivaroxabán	**HNF o HBPM**	Administrar la primera dosis parenteral a la hora prevista para la siguiente dosis de rivaroxabán (HNF sin bolo).	El anti-Xa calibrado para heparina puede sobrestimarse por rivaroxabán residual.
	AVK	Mantener rivaroxabán durante 48 h tras la primera dosis de AVK. Luego medir el INR justo antes de la siguiente dosis de rivaroxabán y coadministrar hasta INR ≥2,0.	Tras suspender rivaroxabán, el INR es fiable >24 h después de la última dosis.
	Dabigatrán o apixabán	Iniciar el nuevo DOAC a la hora prevista para la siguiente dosis de rivaroxabán.	Sin datos pediátricos de cambio directo; verificar eGFR y tramo de peso.
Desde dabigatrán	**HNF o HBPM**	Iniciar el anticoagulante parenteral 12 h después de la última dosis de dabigatrán.	El TTPa basal puede estar prolongado por dabigatrán residual.
	AVK	Iniciar AVK 3 días antes de suspender dabigatrán.	El INR refleja el efecto del AVK solo tras ≥2 días sin dabigatrán; interpretar con cautela antes.
	Rivaroxabán o apixabán	Iniciar el nuevo DOAC a la hora prevista para la siguiente dosis de dabigatrán.	Sin datos pediátricos de cambio directo; verificar eGFR y tramo de peso.
Desde apixabán	**HNF o HBPM**	Iniciar el anticoagulante parenteral a la hora prevista para la siguiente dosis de apixabán.	El anti-Xa calibrado para heparina puede sobrestimarse por apixabán residual.
	AVK	Opción sugerida*: suspender apixabán e iniciar HBPM + AVK a la hora prevista para la siguiente dosis; suspender HBPM con INR en rango. Alternativa (adultos, EMA): coadministrar ≥2 días; INR antes de la siguiente dosis; mantener hasta INR ≥2,0.	Sin datos pediátricos. *La opción con HBPM evita la interferencia de apixabán sobre el INR (opinión de expertos).
	Rivaroxabán o dabigatrán	Iniciar el nuevo DOAC a la hora prevista para la siguiente dosis de apixabán.	Sin datos pediátricos de cambio directo; verificar eGFR y tramo de peso.

Anticoagulación en niños con cardiopatías

Los niños con cardiopatías congénitas o adquiridas constituyen uno de los principales grupos pediátricos que requieren tromboprofilaxis o tratamiento anticoagulante. El riesgo de trombosis es variable y depende del tipo de cardiopatía, la presencia de alteraciones del flujo sanguíneo, disfunción ventricular, material protésico, dispositivos intracardiacos, procedimientos quirúrgicos o intervenciones y otros factores de riesgo trombótico asociados. (8)

Entre los principales factores de riesgo destacan la circulación de Fontan, las derivaciones sistémico-pulmonares, las prótesis valvulares mecánicas, los dispositivos de asistencia ventricular, las cardiomiopatías con deterioro de la función ventricular, las arritmias, la presencia de trombos intracardiacos, los catéteres venosos centrales y el período postoperatorio de cirugía cardíaca.

La indicación de anticoagulación debe individualizarse según la condición cardíaca, el riesgo tromboembólico y el riesgo de hemorragia.(8)

Adjuntamos 2 algoritmos prácticos que facilitan la evaluación del riesgo trombótico y orientan el manejo anticoagulante en algunas situaciones clínicas (Figura 26-27)

Figura 26.- Anticoagulación en Enfermedad de Kawasaki

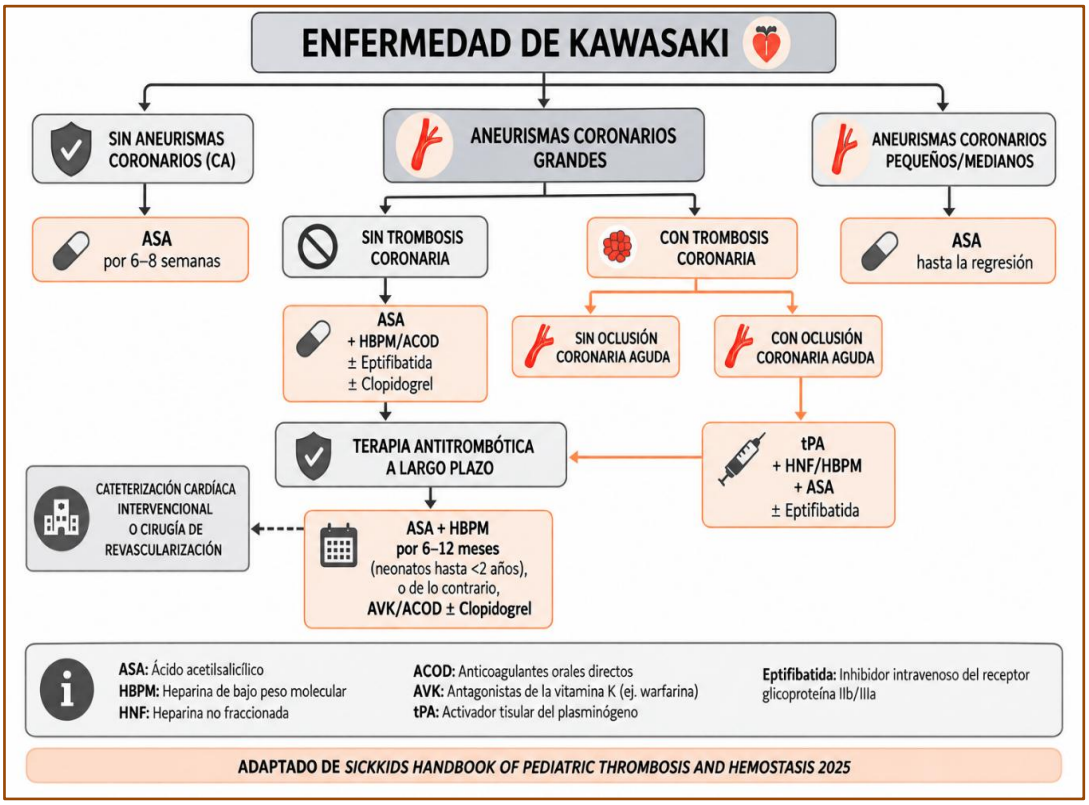
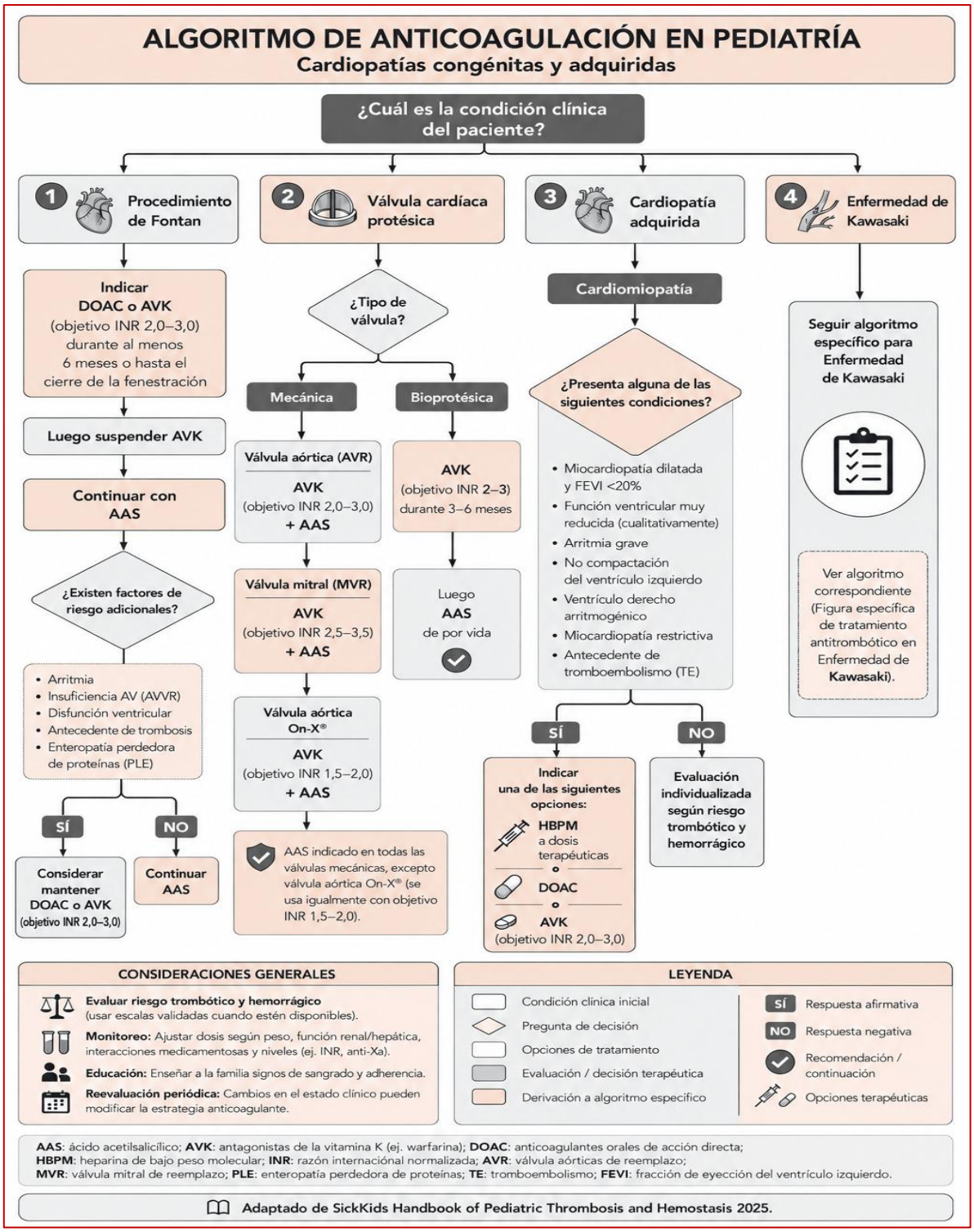


Figura 27.- Anticoagulación en pacientes cardiópatas (8)



Estudio de trombofilia en niños con tromboembolia venosa (TEV)

El estudio de trombofilia no debe realizarse de forma rutinaria en todos los niños con TEV. Está indicado cuando sus resultados puedan modificar el manejo clínico. (3,4,5,6,8,33) (Tabla 17, Figura 29)

Indicaciones principales

- TEV no provocada.
- TEV recurrente.
- Trombosis en sitios inusuales.
- Antecedentes familiares de TEV o sospecha de trombofilia.

Tabla 17.- Momento del estudio de Trombofilia

Momento del estudio

Prueba	Momento recomendado
Factor V Leiden y mutación G20210A de la protrombina	Pueden solicitarse en cualquier momento.
Antitrombina, proteína C y proteína S	Medir fuera de la fase aguda y, de preferencia, después de suspender la anticoagulación durante 2–4 semanas (al menos 2 semanas).

Síndrome antifosfolípido (SAF)

Las pruebas de anticuerpos antifosfolípidos se solicitan solo en niños que han Presentado TEV, tomarlos durante la trombosis aguda no altera los resultados. (2) (Figura 28)

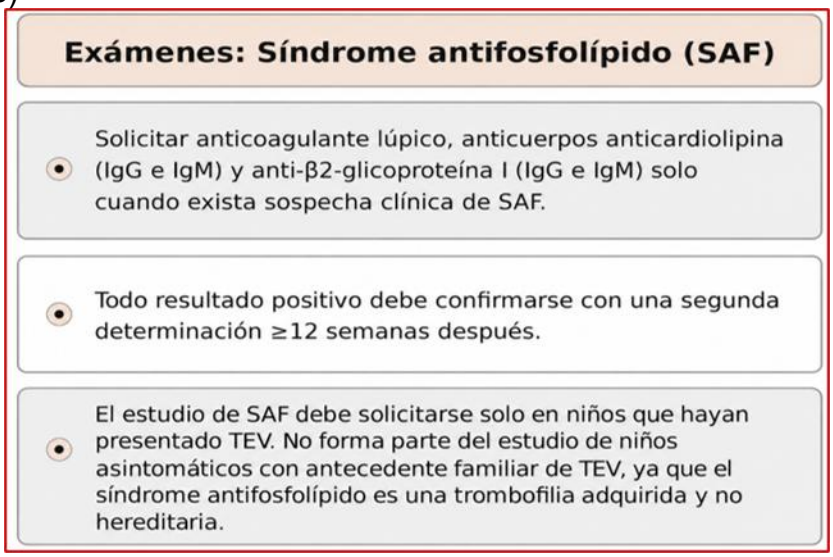
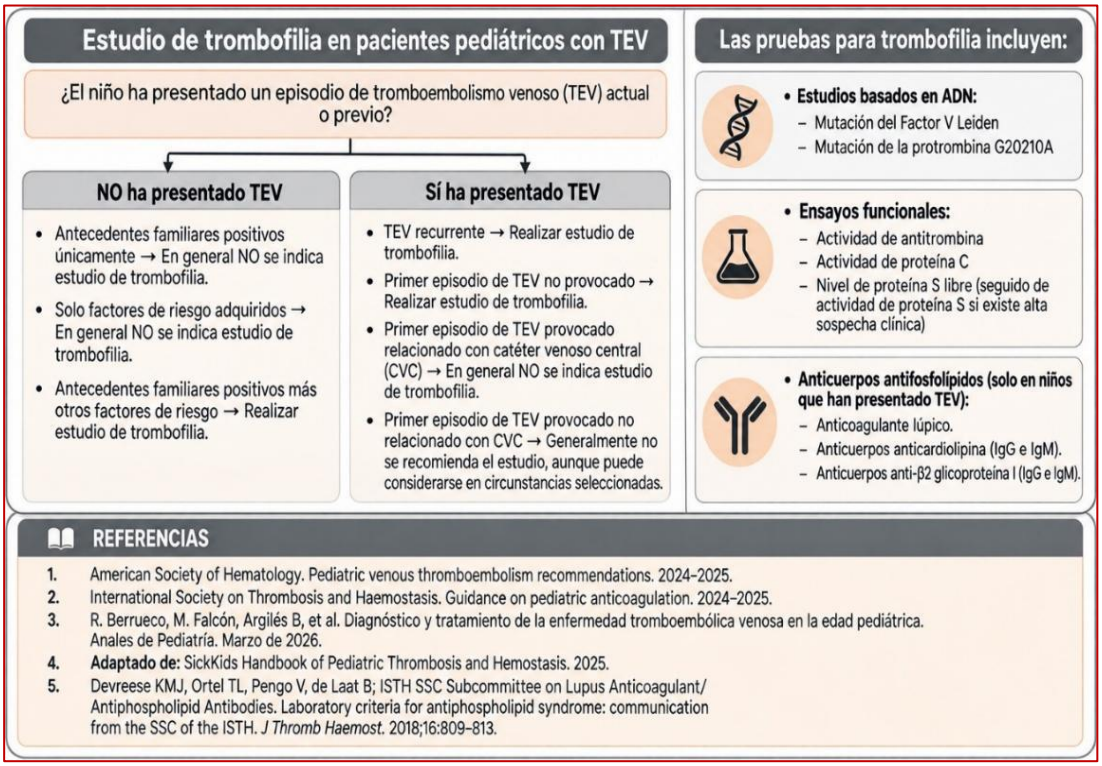


Figura 29.- Estudio de trombofilia en niños y adolescentes con TEV



Suspensión temporal del tratamiento anticoagulante

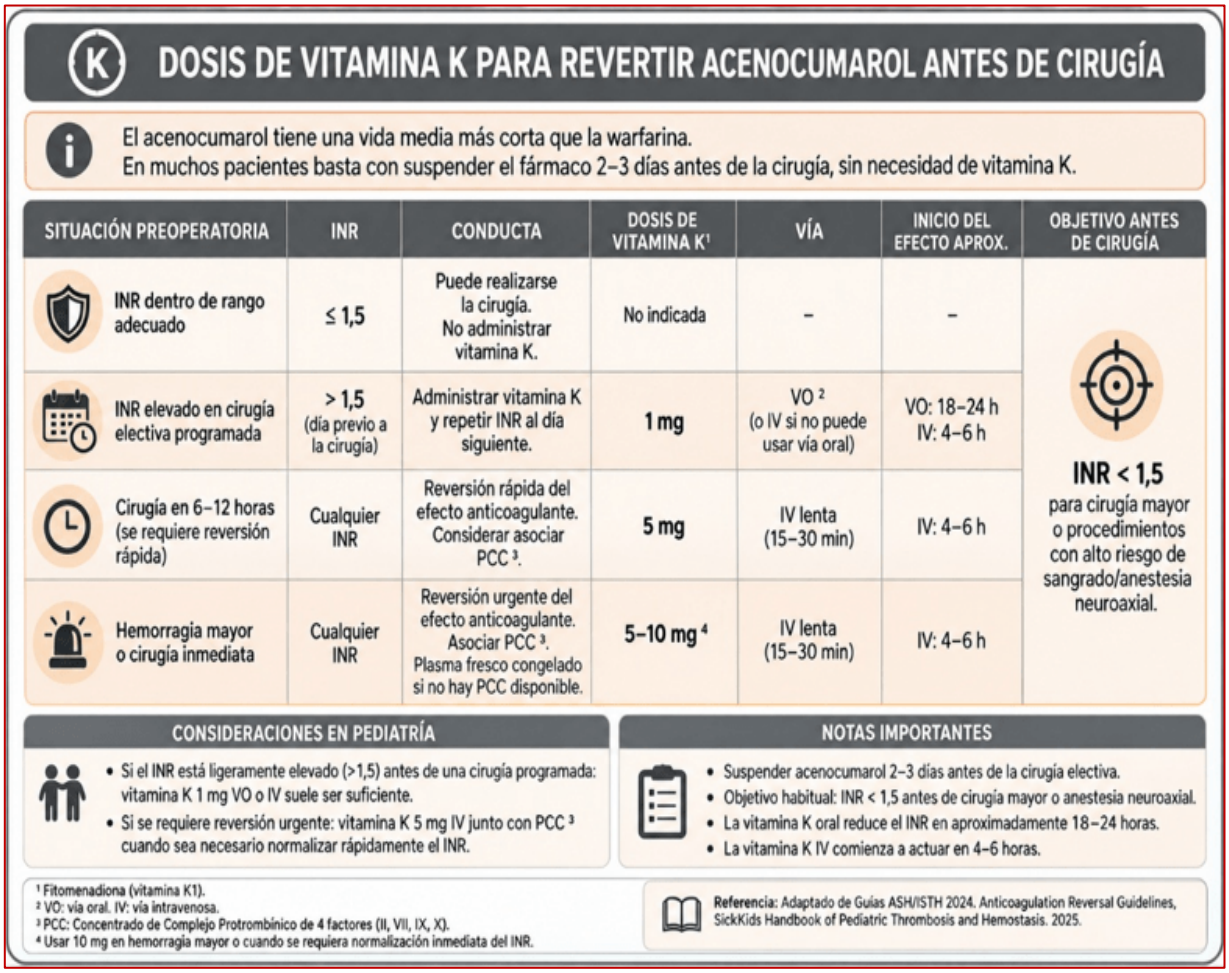
Puede ser necesaria ante cirugía o procedimientos invasivos, hemorragia activa, traumatismos mayores o intervenciones diagnósticas con riesgo de sangrado.

La decisión debe equilibrar el riesgo hemorrágico con el riesgo trombótico individual. Para definir cuándo suspender y reiniciar el anticoagulante, se deben considerar el fármaco, su vida media, la función renal y el procedimiento. En pacientes con alto riesgo de recurrencia trombótica, puede evaluarse un puente con heparina [5, 8, 16].

Reversión de Acenocumarol para cirugía;

El tiempo de suspensión preoperatoria de los antagonistas de la vitamina K (AVK) varía según el fármaco. Debido a su vida media más corta, el acenocumarol suele suspenderse 2–3 días antes de la cirugía, mientras que la warfarina requiere un intervalo mayor. En algunos pacientes, basta con suspender el acenocumarol, sin necesidad de reversión con vitamina K (Tabla 18).

Tabla 18 .- Reversión de Acenocumarol para cirugía



DOSIS DE VITAMINA K PARA REVERTIR ACENOCUMAROL ANTES DE CIRUGÍA

El acenocumarol tiene una vida media más corta que la warfarina.
En muchos pacientes basta con suspender el fármaco 2–3 días antes de la cirugía, sin necesidad de vitamina K.

SITUACIÓN PREOPERATORIA	INR	CONDUCTA	DOSIS DE VITAMINA K[1]	VÍA	INICIO DEL EFECTO APROX.	OBJETIVO ANTES DE CIRUGÍA
INR dentro de rango adecuado	≤ 1,5	Puede realizarse la cirugía. No administrar vitamina K.	No indicada	–	–	INR < 1,5 para cirugía mayor o procedimientos con alto riesgo de sangrado/anestesia neuroaxial.
INR elevado en cirugía electiva programada	> 1,5 (día previo a la cirugía)	Administrar vitamina K y repetir INR al día siguiente.	1 mg	VO [2] (o IV si no puede usar vía oral)	VO: 18–24 h IV: 4–6 h	
Cirugía en 6–12 horas (se requiere reversión rápida)	Cualquier INR	Reversión rápida del efecto anticoagulante. Considerar asociar PCC [3].	5 mg	IV lenta (15–30 min)	IV: 4–6 h	
Hemorragia mayor o cirugía inmediata	Cualquier INR	Reversión urgente del efecto anticoagulante. Asociar PCC [3]. Plasma fresco congelado si no hay PCC disponible.	5–10 mg [4]	IV lenta (15–30 min)	IV: 4–6 h	

CONSIDERACIONES EN PEDIATRÍA

- Si el INR está ligeramente elevado (>1,5) antes de una cirugía programada: vitamina K 1 mg VO o IV suele ser suficiente.
- Si se requiere reversión urgente: vitamina K 5 mg IV junto con PCC [3] cuando sea necesario normalizar rápidamente el INR.

NOTAS IMPORTANTES

- Suspender acenocumarol 2–3 días antes de la cirugía electiva.
- Objetivo habitual: INR < 1,5 antes de cirugía mayor o anestesia neuroaxial.
- La vitamina K oral reduce el INR en aproximadamente 18–24 horas.
- La vitamina K IV comienza a actuar en 4–6 horas.

[1] Fitomenadiona (vitamina K1).
[2] VO: vía oral. IV: vía intravenosa.
[3] PCC: Concentrado de Complejo Protrombínico de 4 factores (II, VII, IX, X).
[4] Usar 10 mg en hemorragia mayor o cuando se requiera normalización inmediata del INR.

Referencia: Adaptado de Guías ASH/ISTH 2024. Anticoagulation Reversal Guidelines, SickKids Handbook of Pediatric Thrombosis and Hemostasis. 2025.

Suspensión temporal del tratamiento anticoagulante.
Previo a cirugía o procedimiento invasivo.

- Cuando la cirugía lo requiere, suspender temporalmente el anticoagulante ayuda a reducir el sangrado perioperatorio.
- Esto puede disminuir hemorragias en el sitio de intervención y complicaciones asociadas.
- La suspensión debe ajustarse al procedimiento y al anticoagulante que recibe el paciente.
- La interrupción también puede aumentar el riesgo de trombosis, por lo que conviene limitar su duración.

- El plan de suspensión y reinicio debe equilibrar los riesgos de sangrado y trombosis de cada paciente.

Tabla 19.- Suspensión temporal del tratamiento anticoagulante. Previo a cirugía o procedimiento invasivo.

SUSPENSIÓN DE ANTICOAGULANTES EN PEDIATRÍA PREVIO A UNA CIRUGÍA O PROCEDIMIENTO INVASIVO

Objetivo: Disminuir el riesgo de hemorragia durante el procedimiento, minimizando el tiempo sin protección antitrombótica, de acuerdo al riesgo trombótico individual del paciente.

Anticoagulante	Cuándo suspender	Comentarios	Puente de heparina
Heparina no fraccionada (HNF)	Suspender 4–6 horas antes de la cirugía	• Por su corta vida media, el efecto anticoagulante desaparece rápidamente. • Controlar TTPa si persiste sospecha de efecto residual.	Puede realizarse puente con HBPM posterior, según riesgo trombótico.
Heparina de bajo peso molecular (HBPM)	Suspender 24 horas antes de la cirugía (última dosis ≥24 h)	• Administrar la última dosis terapéutica a lo menos 24 horas antes del procedimiento. • Considerar 36 horas si hay alto riesgo hemorrágico, insuficiencia renal o anti-Xa elevado.	Puede realizarse puente con HNF o HBPM posterior, según riesgo trombótico.
Warfarina (antagonista de la vitamina K)	Suspender 5 días antes de la cirugía	• Controlar INR el día previo: ideal < 1,5. • Si INR ≥ 1,5: considerar vitamina K (0,1–0,2 mg/kg máx. 5 mg) VO o manejo según riesgo clínico.	Realizar puente con HNF o HBPM solo en pacientes con alto riesgo trombótico.
Acenocumarol (antagonista de la vitamina K)	**Suspender 2–3 días** antes de la cirugía	• Controlar INR el día previo: ideal < 1,5. • Si INR ≥ 1,5: considerar vitamina K o manejo según riesgo clínico.	Realizar puente con HNF o HBPM solo en pacientes con alto riesgo trombótico.
Anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) *(rivaroxabán, apixabán)*	Suspender 48–72 horas antes de la cirugía (según riesgo hemorrágico)	• Cirugía de bajo riesgo: suspender 48 horas. • Cirugía de alto riesgo: suspender 72 horas. • Considerar 72–96 horas si existe insuficiencia renal.	Habitualmente no requiere puente de heparina.

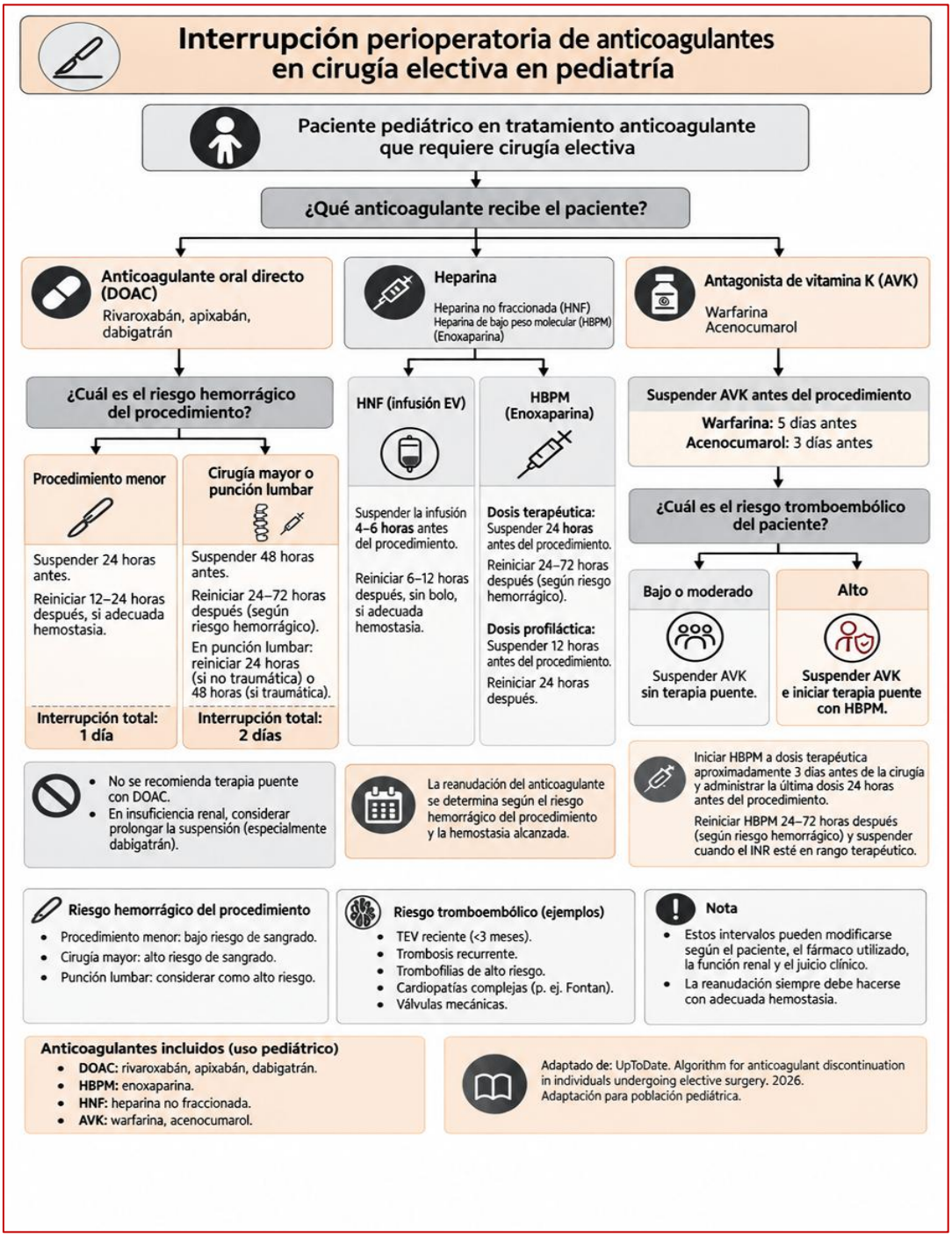
CONSIDERACIONES IMPORTANTES

- Individualizar la conducta según el riesgo trombótico y hemorrágico del paciente.
- El puente de heparina debe reservarse para pacientes con alto riesgo de tromboembolismo.
- La decisión debe ser idealmente multidisciplinaria (hematología y/o cardiología pediátrica).
- Reiniciar el anticoagulante posoperatorio según hemostasia y riesgo hemorrágico, habitualmente 24 horas después en cirugías de bajo riesgo y 48–72 horas en cirugías de alto riesgo.

REFERENCIAS

- Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, et al. Antithrombotic Therapy in Neonates and Children. Chest. 2012;141(2 Suppl):e737S–e801S.
- Dabouse MK, Sakr FR, Malaeb DN. Anticoagulant therapy in pediatrics. Basic Clin Pharm. 2014;527–33.
- Blanchette VS, Brandão LR, Carcao MD, et al. SickKids Handbook of Pediatric Thrombosis and Hemostasis. 3rd rev. ed. Karger; 2025.

31.- Interrupción perioperatoria de anticoagulantes en cirugía electiva O Previo a procedimiento invasivo



Situaciones especiales

La elección del anticoagulante puede requerir consideraciones especiales según las características clínicas del paciente. Situaciones como cáncer activo, síndrome nefrótico, insuficiencia renal, embarazo o SAF pueden influir en la seguridad y selección del tratamiento, por lo que se recomienda individualizar la decisión. (4)

Tabla 20.- Situaciones especiales al seleccionar un anticoagulante

Situaciones especiales al seleccionar un anticoagulante	
La elección debe considerar la enfermedad de base, la función renal y los riesgos particulares de cada paciente.	
Situación clínica	**Consideraciones prácticas**
Cáncer activo	Hay poca evidencia pediátrica sobre ACOD en cáncer; suele preferirse HBPM. En adolescentes mayores puede considerarse un ACOD según el contexto clínico.
Síndrome nefrótico	La evidencia sobre ACOD es limitada y la hipoalbuminemia podría modificar la fracción libre del fármaco. Puede preferirse HBPM o un antagonista de la vitamina K (AVK).
Insuficiencia renal	En insuficiencia renal grave (TFGe <30 ml/min), evitar HBPM y ACOD; generalmente se prefiere warfarina. En compromiso leve o moderado, ajustar HBPM y monitorizar anti-Xa. La evidencia pediátrica sobre ACOD es limitada.
Menstruación abundante	En adolescentes posmenárquicas, los ACOD pueden asociarse a mayor riesgo de sangrado menstrual abundante que los AVK, especialmente rivaroxabán. Se recomienda conversar este riesgo al elegir el tratamiento. Si aparece sangrado importante, puede ser necesario cambiar de anticoagulante.
Embarazo	La HBPM es el tratamiento preferido para la tromboembolia venosa durante el embarazo.
Síndrome antifosfolípido (SAF)	Generalmente se prefiere warfarina; con frecuencia se requiere tratamiento anticoagulante prolongado.
Trombocitopenia inducida por heparina (TIH)	Es poco frecuente en pediatría. Si se diagnostica en un paciente con TEV, se debe utilizar un anticoagulante que no sea heparina. Fondaparinux es una alternativa posible por su baja reactividad cruzada.
Referencia: Albisetti M. Venous thrombosis and thromboembolism (VTE) in children: treatment, prevention, and outcome. UpToDate. 2026 [actualizado en junio de 2026].	

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial generativa y tecnologías asistidas por IA

Durante la elaboración de esta guía se utilizó ChatGPT (OpenAI) como apoyo para crear tablas, imágenes y algoritmos. Los autores revisaron el contenido y asumen la responsabilidad final.

Bibliografía

1. Jaffray J, Bauman M, Massicotte P. The impact of central venous catheters on pediatric venous thromboembolism. *Front Pediatr.* 2017;5:5. doi:10.3389/fped.2017.00005.
2. Espanol MG, Janbain M. Pediatric venous thromboembolism: an illustrated review. *Res Pract Thromb Haemost.* 2026;10:e106892.
3. Berrueco R, Falcón M, Argilés B, et al. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa en la edad pediátrica. Recomendaciones del grupo de enfermedad tromboembólica de la SEMI, SETH y SEHOP. *An Pediatr (Barc).* 2026. doi:10.1016/j.anpedi.2026.504238.
4. Albisetti M. Venous thrombosis and thromboembolism (VTE) in children: treatment, prevention, and outcome. En: *UpToDate* [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc.; 2026 [actualizado mayo de 2026].
5. Monagle P, Azzam M, Bercovitz R, Betensky M, Bhat R, Biss T, et al. American Society of Hematology/International Society on Thrombosis and Haemostasis 2024 updated guidelines for treatment of venous thromboembolism in pediatric patients. *Blood Adv.* 2025;9(10):2587-636. doi:10.1182/bloodadvances.2024015328.
6. Arachchillage DJ, Mackillop L, Chandratheva A, Motawani J, MacCallum P, Laffan M. Thrombophilia testing: a British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol.* 2022;198(3):443-58. doi:10.1111/bjh.18239.
7. Monagle P, Cuello CA, Augustine C, Bonduel M, Brandão LR, Capman T, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism. *Blood Adv.* 2018;2(22):3292-316. doi:10.1182/bloodadvances.2018024786.
8. Blanchette VS, Brandão LR, Carcao MD, Kumar R, Rand ML, Revel-Vilk S, editors. *SickKids Handbook of Pediatric Thrombosis and Hemostasis.* 3rd rev ed. Basel: Karger; 2025.
9. Cincinnati Children's Hospital Medical Center. *Management of low molecular weight heparin therapy.* Cincinnati (OH): Cincinnati Children's Hospital Medical Center; 2009.
10. Arcara K, Tschudy M, editors. *The Harriet Lane Handbook.* 19th ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2012.
11. Law C, Raffini L. A guide to the use of anticoagulant drugs in children. *Paediatr Drugs.* 2015;17(2):105-14. doi:10.1007/s40272-015-0120-x.
12. The Royal Children's Hospital Melbourne. *Clinical Practice Guidelines: Anticoagulant therapy* [Internet]. Melbourne: The Royal Children's Hospital.

13. St Jude Children's Research Hospital. *Guidelines for thrombosis treatment and prevention with low molecular weight heparin.* Memphis (TN): St Jude Children's Research Hospital.

14. Cincinnati Children's Hospital Medical Center. *Management of therapeutic unfractionated heparin (UFH).* Cincinnati (OH): Cincinnati Children's Hospital Medical Center; 2009.

15. Dabbous MK, Sakr FR, Malaeb DN. Anticoagulant therapy in pediatrics. *J Basic Clin Pharm.* 2014;5(2):27-33. doi:10.4103/0976-0105.134947.

16. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e737S-801S.

17. Cincinnati Children's Hospital Medical Center. *Management of warfarin therapy.* Cincinnati (OH): Cincinnati Children's Hospital Medical Center; 2009.

18. Bonduel M, Sciuccati G, Hepner M, Torres AF, Pieroni G, Frontroth JP, et al. Acenocoumarol therapy in pediatric patients. *J Thromb Haemost.* 2003;1(8):1740-3. doi:10.1046/j.1538-7836.2003.00256.x.

19. Bonduel MM. Oral anticoagulation therapy in children. *Thromb Res.* 2006;118(1):85-94. doi:10.1016/j.thromres.2004.12.017.

20. The Royal Children's Hospital Melbourne. *Warfarin guidelines for clinicians* [Internet]. Melbourne: The Royal Children's Hospital.

21. Bhat RV, Young G, Sharathkumar AA. How I treat pediatric venous thromboembolism in the DOAC era. *Blood.* 2024;143(5):389-403. doi:10.1182/blood.2022018966.

22. Whitworth H, Raffini L. Practical considerations for use of direct oral anticoagulants in children. *Front Pediatr.* 2022;10:860369. doi:10.3389/fped.2022.860369.

23. Corrales-Medina FF, Raffini L, Recht M, Santos J, Thornburg CD, Davila J. Direct oral anticoagulants in pediatric venous thromboembolism: experience in specialized pediatric hemostasis centers in the United States. *Res Pract Thromb Haemost.* 2023;7(1):100001. doi:10.1016/j.rpth.2022.100001.

24. Jaffray J, Branchford B. Are DOACs the best choice in the treatment of pediatric thrombosis? *ASH Clinical News* [Internet]. 2026 feb.

25. Lensing AWA, Male C, Young G, Kubitza D, Kenet G, Massicotte MP, et al. Rivaroxaban versus standard anticoagulation for acute venous thromboembolism

in childhood. Design of the EINSTEIN-Jr phase III study. *Thromb J.* 2018;16:34. doi:10.1186/s12959-018-0188-y.

26. Male C, Lensing AWA, Palumbo JS, Kumar R, Nurmeev I, Hege K, et al. Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2020;7(1):e18-27. doi:10.1016/S2352-3026(19)30219-4.
27. McCrindle BW, Michelson AD, Van Bergen AH, Horowitz ES, Sandoval JP, Justino H, et al. Thromboprophylaxis for children post-Fontan procedure: insights from the UNIVERSE study. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(22):e021765. doi:10.1161/JAHA.120.021765. Fe de erratas en: *J Am Heart Assoc.* 2021;10(24):e020766.
28. You S, Gan Y, Sun X, Tang Y, Ying J, Mu D. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants in pediatric patients: a systematic review and meta-analysis. *Front Public Health.* 2026;14:1787819. doi:10.3389/fpubh.2026.1787819.
29. O'Brien SH, Rodriguez V, Lew G, Newburger JW, Schultz CL, Orgel E, et al. Apixaban versus no anticoagulation for the prevention of venous thromboembolism in children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukaemia or lymphoma (PREVAPIX-ALL): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Haematol.* 2024;11(1):e27-37. doi:10.1016/S2352-3026(23)00314-9.
30. Payne RM, Burns KM, Glatz AC, Male C, Donti A, Brandão LR, et al. Apixaban for prevention of thromboembolism in pediatric heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2023;82(24):2296-309. doi:10.1016/j.jacc.2023.10.010.
31. Halton J, Brandão LR, Luciani M, Bomgaars L, Chalmers E, Mitchell LG, et al. Dabigatran etexilate for the treatment of acute venous thromboembolism in children (DIVERSITY): a randomised, controlled, open-label, phase 2b/3, non-inferiority trial. *Lancet Haematol.* 2021;8(1):e22-33. doi:10.1016/S2352-3026(20)30368-9.
32. International Throm-PED DOAC Registry. Real-world data on DOAC use in children: an update from the International Throm-PED DOAC Registry.
33. Devreese KMJ, de Groot PG, de Laat B, Erkan D, Favaloro EJ, Mackie I, et al. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation. *J Thromb Haemost.* 2020;18(11):2828-39. doi:10.1111/jth.15047.