

Estudios de trombofilia hereditaria en población pediátrica

Thrombophilia test in childhood

Altuna D

*Servicio de Hematología y Oncología Pediátrica. Transplante de médula ósea
Hospital Italiano de Buenos Aires*

diana.altuna@hospitalitaliano.org.ar

Fecha de recepción: 30/09/2013

Fecha de aprobación: 1/11/2013



PEDIATRÍA

HEMATOLOGÍA, Vol.17 N° 3: 285-292
Septiembre - Diciembre 2013

Resumen

La enfermedad tromboembólica en la población pediátrica es multifactorial y se asocia a factores de riesgo tanto adquiridos como hereditarios. Se ha demostrado que, en niños, las trombofilias hereditarias contribuyen al desarrollo de enfermedad tromboembólica, siendo un factor de riesgo adicional. Los estudios de trombofilia son solicitados cada vez con más frecuencia en pediatría, tanto en niños con trombosis, como en niños asintomáticos con familiares con trombosis y/o trombofilia, aunque no se ha establecido si los resultados de estos estudios colaboran con el manejo clínico del paciente. Los estudios de trombofilia en niños son tema de debate.

Palabras claves: trombofilia, trombosis venosa, pediatría, factores de riesgo en trombosis venosa.

Abstract

Pediatric venous thromboembolic disease is a multifactorial disease associated with both acquired and inherited risk factors. In children, inherited thrombophilia contributes to the development of pediatric thromboembolic disease and have been described as additional risk factor. Testing has increased in pediatric population to investigate the presence of these disorders in patients with thrombosis or asymptomatic children who have relatives affected with thrombosis and/or thrombophilia, but whether the results of such test help in the clinical management of patients has yet to be determined. Thrombophilia testing is a matter of debate in children.

Keywords: thrombophilia, thromboembolic risks, pediatric, venous thromboembolism

Introducción

El estudio de trombofilia en niños merece consideraciones especiales debido a que, tanto la trombosis como los estudios genéticos, presentan características propias en este grupo etario.

La trombosis en pediatría es una enfermedad rara si se la compara con su prevalencia en adultos, aunque es causa reconocida de importante morbilidad y mortalidad. La mortalidad atribuible a trombosis se describe en 2,2% de los pacientes y la recurrencia se ha estimado en 3% en neonatos, 8,1% en niños y 21% en niños con trombosis espontánea.

Varios registros pediátricos han reportado una incidencia anual de trombosis de 0,07 a 0,14/ 10.000 niños^{1,2}. Aunque en los últimos años se ha llamado la atención sobre el aumento de la incidencia del tromboembolismo en pediatría, reportándose incidencias de 21,9/10.000 admisiones y de 18,8 a 58/10.000 altas pediátricas^{3,4,5}. Estos datos sugieren un aumento de 3 a 10 veces en la frecuencia de trombosis diagnosticada en niños en los últimos 15 años. Presenta una distribución bimodal con picos durante el periodo neonatal y la adolescencia.

La enfermedad tromboembólica en la población pediátrica es *multifactorial* y se asocia a factores de riesgo tanto adquiridos como hereditarios. La mayoría de los registros muestra que múltiples factores de riesgo están presentes en los pacientes con trombosis y se ha reportado la presencia de al menos dos factores de riesgo en el 63,5% al 84% de los pacientes¹.

Al contrario que en los adultos, la trombosis idiopática es rara en niños y en aproximadamente el 95% de las trombosis en este grupo al menos un factor de riesgo puede ser identificado⁶. Los neonatos y niños presentan una alta frecuencia de eventos secundarios relacionados a factores de riesgo adquiridos, por lo general enfermedades graves como cáncer, cardiopatías congénitas, síndrome nefrótico, trauma, cirugía, LES y enfermedad inflamatoria intestinal. La presencia de un catéter venoso central (CVC) es el factor de riesgo aislado más frecuente tanto en neonatos como en niños mayores^{2,7}.

Las trombofilias hereditarias (TH), déficit de anticoagulantes naturales (antitrombina, proteína C y proteína S), mutaciones (Factor V Leiden y Protrombina 20210A) también han sido relacionadas con trombosis en pediatría⁸. En niños con trombosis idiopática, así como en aquellos en los que la trom-

bosis ha sido asociada a una enfermedad subyacente, las TH se han descrito como un factor de riesgo adicional¹¹.

Cada vez son más los pacientes pediátricos referidos al Hematólogo para estudio de estas alteraciones, ya sea por haber presentado trombosis o, siendo niños asintomáticos, por tener un familiar con trombosis y/o trombofilia conocida.

El estudio de trombofilia es actualmente un tema de debate en niños y en adultos. Sin duda los estudios de trombofilia son solicitados cada vez con más frecuencia y por diferentes motivos, como se mencionó con anterioridad, pero si el resultado de los mismos es de *utilidad para el manejo clínico* del paciente todavía no ha sido definido. Hasta la fecha no existen recomendaciones claras a este respecto.

Definición de Trombofilia

En 1856 Virchow propuso que uno de los mecanismos que predisponen a la trombosis son los cambios en la coagulabilidad de la sangre. Estos cambios implican un estado de hipercoagulabilidad que llevaría a una tendencia trombótica. La trombofilia podría ser entonces definida como las anomalías congénitas o adquiridas de la hemostasia que predisponen a la trombosis⁹. Hoy en día el término trombofilia, es generalmente utilizado para referirse a las anomalías del laboratorio (frecuentemente del sistema de coagulación) que aumentan el riesgo de tromboembolismo venoso y/o arterial¹⁰.

Por otro lado, si tomamos a la trombofilia como la predisposición a desarrollar trombosis, podría aplicarse clínicamente a los pacientes que desarrollan trombosis espontánea, trombosis con un grado de severidad que no corresponde al estímulo desencadenante, trombosis recurrente, trombosis a edad temprana y/o en sitios infrecuentes. En este sentido los pacientes que demuestran "trombofilia clínica" pueden no presentar evidencia de trombofilia en el laboratorio, y viceversa¹².

Laboratorio Actual de Trombofilia

Consideraciones generales en la Población Pediátrica.

Las TH comúnmente incluidas en el laboratorio de trombofilia son *deficiencias de antitrombina, proteína C y proteína S, Factor V Leiden y Protrombina 20210*, defectos cuya relación patogénica con la trombosis se encuentra bien establecida.

Otros polimorfismos, así como otras trombofilias no necesariamente determinadas genéticamente (hiperhomocisteinemia, lipoproteína (a) elevada), son de implicancia clínica incierta. Para PAI-1 4G/5G y MTHFR 677TT, se sugiere una asociación muy débil con trombosis venosa en adultos, sin evidencia de su participación en la edad pediátrica.

Los anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipinas y anti- β_2 -glicoproteína1) son trombofilias adquiridas bien establecidas y se incluyen en el panel de laboratorio del estudio de trombofilias.

En teoría, los test genéticos para Factor V Leiden y

mutación de la protrombina pueden (que no es igual a deben) realizarse en cualquier momento, aun durante la fase aguda de la trombosis, aunque el clínico debe conocer la posibilidad de errores en estas pruebas de laboratorio¹³.

Por otro lado, las deficiencias enumeradas pueden ser tanto congénitas como adquiridas. Esto es importante a tener en cuenta para definir CUANDO debe realizarse el estudio diagnóstico, ya que tomar la muestra en un momento inadecuado (como la fase aguda de la trombosis) puede llevar a resultados falsos positivos. En la Tabla 1 se dan ejemplos de estas situaciones.

Tabla 1: Condiciones asociadas con trombofilias adquiridas

Baja Antitrombina	Baja proteína C	Baja proteína S
Heparina	Antagonistas de Vitamina K	Antagonistas de Vitamina K
Enfermedad hepática	Deficiencia de Vitamina K	Deficiencia de Vitamina K
Coagulopatía con consumo	Anticonceptivos orales	Anticonceptivos orales
Hemodilución	Enfermedad hepática	Enfermedad hepática
Síndrome Nefrótico	Síndrome Nefrótico	Síndrome Nefrótico
L-Asparaginasa	Coagulopatía con consumo	Coagulopatía con consumo
Cardiopatía congénita compleja	Hemodilución	Hemodilución
Trombosis Aguda	Cardiopatía congénita compleja	Cardiopatía congénita compleja
	Trombosis Aguda	Embarazo
		Trombosis Aguda

Algunas consideraciones especiales deben hacerse en relación a las características particulares de la hemostasia en la edad pediátrica. Tener en cuenta el concepto de Desarrollo de la Hemostasia es fundamental para la correcta interpretación de los resultados de los test de laboratorio en este grupo etario, más aún en los menores de 6 meses, grupo que representa el de mayor incidencia de trombosis. Según este concepto los niveles plasmáticos de algunos factores procoagulantes y anticoagulantes (antitrombina, proteína C y proteína S) están fisiológicamente disminuidos con respecto a los valores del adulto luego del nacimiento, más aún en neonatos prematuros. Los niveles de antitrombina y proteína S aumentan a valores del adulto en los primeros 6 meses, mientras que la proteína C puede permanecer en niveles más bajos hasta la adolescencia^{14,15,16}.

Otra complicación es la carencia en pediatría de valores normales universales según edad para los componentes de la hemostasia. Hace más de 20 años se publicaron los primeros rangos de referencia¹⁴.

Más recientemente un nuevo trabajo mostró valo-

res diferentes a los publicados con anterioridad (15). Esto lleva a la sugerencia de que cada laboratorio debería tener sus propios valores, lo cual no es fácil de lograr. Para los niveles de los anticoagulantes en la población de menores de un año en los que los valores fisiológicos cambian rápidamente, no existen valores "cutoff" absolutos que sean realmente útiles. Los valores en estos niños pueden superponerse con los que presentan adultos heterocigotas para el déficit. Por lo que, en pediatría, se sugiere repetir los test anormales cuando el niño madure, y debe considerarse realizar el test en ambos padres antes de dar por definitivo el diagnóstico de deficiencias hereditarias.

Pacientes con trombosis: Asociación entre trombofilia y trombosis pediátrica.

• PRIMERA TROMBOSIS VENOSA:

La mayoría de las trombosis pediátricas se asocian a condiciones clínicas subyacentes y se puede identificar en ellas múltiples factores de riesgos. En un meta-

análisis reciente de trombosis venosa en pediatría, más del 70% de los pacientes presentaba al menos un factor de riesgo clínico.

Algunos estudios sugieren que las trombofilias hereditarias no juegan ningún rol en la mayoría de los eventos trombóticos a esta edad¹⁷.

La prevalencia reportada de trombofilia *en niños con trombosis* varía entre el 10% y el 78%. Esta discrepancia en los resultados refleja la dificultad en el estudio de una enfermedad con baja frecuencia (diferencias en el diseño de los estudios, en las definiciones y pequeño tamaño de las poblaciones estudiadas), con resultados contradictorios y de escaso significado estadístico.

En 2008 Young y col. publicaron un meta-análisis que evalúa el impacto de las trombofilias hereditarias en trombosis venosa pediátrica (8). En él se muestra una asociación estadísticamente significativa entre

primera trombosis venosa y cada una de las trombofilias evaluadas (antitrombina, proteína C, proteína S, Factor V Leiden, Protrombina 20210 y trombofilias combinadas). También incluyen lipoproteína(a) y anticuerpos antifosfolípidos. (Tabla 2). Estos resultados sugieren que las trombofilias hereditarias contribuyen al desarrollo de enfermedad tromboembólica en el grupo pediátrico.

En adolescentes con trombosis espontánea se ha reportado una prevalencia de trombofilias hereditarias de 60%¹⁷, lo que sugiere que este grupo podría beneficiarse con el estudio de las mismas.

En cuanto a la relación entre trombofilias hereditarias y presencia de CVC (factor de riesgo adquirido más importante en pediatría), los registros han reportado que los pacientes con trombosis relacionada a catéter no presentan una prevalencia aumentada de trombofilia^{2,17}.

Tabla 2: Datos epidemiológicos de TH en primera trombosis y recurrencia en pediatría.*

Trombofilia	OR Primera trombosis venosa	OR Recurrencia
Deficiencia de antitrombina	9.4	3.37
Deficiencia de proteína C	7.7	2.53
Deficiencia de proteína S	5.8	3.76
Factor V Leiden	3.8	0.77
Mutación de Protrombina	2.6	2.15
≥ a dos Trombofilias	9.5	4.5

*Adaptado de Young G y col. *Circulation* 2008.

• RECURRENCIA DE TROMBOSIS:

Como ya se mencionó, la recurrencia estimada en niños es de 3% en neonatos, 8,1% en niños y 21% en niños con trombosis espontánea^(1, 30, 31). La importancia de identificar pacientes con riesgo de recurrencia radica en que esos pacientes podrían ser candidatos a anticoagulación prolongada. La presencia de trombofilias congénitas podría aumentar el riesgo de recurrencia.

En el meta-análisis antes citado⁸ se encuentra una asociación estadísticamente significativa para todas las trombofilias excepto para Factor V Leiden. El riesgo más alto de recurrencia lo presentaron los pacientes con dos o más trombofilias. (Tabla 2)

• SINDROME POSTROMBÓTICO

No se ha encontrado una relación significativa entre la presencia de trombofilia hereditaria y el riesgo de desarrollar este síndrome¹⁸.

¿Para qué estudiar TH en niños con trombosis?

La American Academy of Pediatrics (AAP) dice que un beneficio médico debe ser la justificación primaria para realizar un estudio genético en niños y adolescentes¹⁹. En este sentido, el estudio de trombofilia podría tener beneficios médicos en términos de permitir un mejor conocimiento de la patogénesis de la trombosis, un tratamiento adaptado a las necesidades y riesgos del paciente con trombosis, una adecuada profilaxis en situaciones de riesgo y la posibilidad de estudiar a familiares asintomáticos²⁰.

Veamos que sucede con estos puntos en la edad pediátrica.

• CONOCIMIENTO DE LA ENFERMEDAD

Si bien mucho se ha avanzado en los últimos 20 años en el conocimiento de la enfermedad tromboembólica en pediatría, muchos puntos quedan aún por dilucidar. El estudio de las trombofilias podría colaborar en mejorar el conocimiento del desarrollo de

la trombosis en esta edad y definir su rol en la patogenia de la misma. Por tanto el estudio de trombofilia podría ser considerado en aquellos pacientes que aceptan formar parte de estudios clínicos de prevalencia, outcome y respuesta al tratamiento. Debemos recordar que el hallazgo de una de estas anomalías de laboratorio no implica necesariamente que esta alteración sea la causa la enfermedad¹².

• MANEJO DE LA TROMBOSIS AGUDA

Una justificación para realizar estudios de trombofilia en niños con trombosis podría ser la modificación del manejo del paciente si el resultado fuera positivo. La presencia de un resultado positivo en esta población casi nunca influencia el manejo del paciente en cuanto al tratamiento anticoagulante. Una excepción es el paciente con deficiencia severa de proteína C, proteína S o antitrombina que se presenta con púrpura fulminans o trombosis extensas que comprometen la vida. En estos pacientes la terapia de reemplazo es efectiva para el manejo, por lo que su identificación temprana es fundamental.

• DURACIÓN DE ANTICOAGULACIÓN

Las guías de anticoagulación pediátricas son extrapoladas de estudios en adultos y se desconoce la óptima duración de la terapia anticoagulante, así como la influencia de la presencia de trombofilia en la duración de la misma. El estudio de trombofilia identificaría los pacientes con alteraciones de alto riesgo de recurrencia que podrían beneficiarse con anticoagulación prolongada. Actualmente no contamos con estudios que investiguen seguridad y eficacia de la anticoagulación prolongada en niños con trombofilia, y las decisiones a este respecto son tomadas en forma individual basándose en la valoración del riesgo de recurrencia de la trombosis y el riesgo de sangrado relacionado a anticoagulación. Hasta hoy no hay suficientes datos que justifiquen adaptar la anticoagulación en niños con trombofilia, y las actuales Guías del ACCP 2012 sugieren que el manejo de la anticoagulación (duración e intensidad) debe ser independiente de la presencia de trombofilia y de anticuerpos antifosfolípidos²¹.

• PROFILAXIS

La Tromboprofilaxis en niños es utilizada en forma infrecuente. Aunque la historia de una trombosis previa debería ser suficiente para indicar profilaxis en situaciones de alto riesgo, la identificación de

trombofilias podría llevar al uso de tromboprofilaxis en pacientes con TH de alto riesgo. Sin embargo no hay estudios que evalúen la seguridad y eficacia de esta estrategia.

• ESTUDIAR A FAMILIARES ASINTOMÁTICOS

Otra potencial ventaja de estudiar trombofilia en niños con trombosis sería identificar familiares asintomáticos con estas alteraciones. Actualmente existen ciertos conflictos en el estudio de alteraciones genéticas en niños y adolescentes. Holzhauser y col. estudiaron la incidencia anual del primer evento trombótico en 533 familiares de niños con trombosis sintomática. Determinaron en esta población un riesgo aumentado de trombosis en miembros con TH versus los que no la presentaban. Este riesgo fue mayor en portadores de deficiencia de antitrombina, proteína C y proteína S²². Estos datos coinciden con los publicados por Lijfering en portadores mayores de 15 años²³. Según estos datos, podría ser razonable estudiar al paciente sintomático y a sus familiares para trombofilias de alto riesgo. Por ahora no hay evidencia de que esta conducta mejore el outcome clínico²⁴.

Limitaciones del estudio de trombofilia en niños

Una desventaja podría ser el costo económico. Un estudio evalúa costo-efectividad de tres estrategias: 1) no evaluar y tratar por 3 meses, 2) no evaluar y tratar por 6 meses y 3) evaluar y tratar por 3 o 6 meses de acuerdo al resultado. En este modelo, no evaluar y tratar por 3 meses fue la estrategia más barata y más efectiva²⁵.

La identificación de trombofilia congénita puede estigmatizar, aumentar el stress, afectar la autoestima, afectar la dinámica familiar y tener impacto psicosocial. Al contrario, resultados negativos pueden dar una falsa seguridad.

Estudios de trombofilia en niños asintomáticos con Historia Familiar

Se recomienda a la persona interesada, el artículo de Thornburg sobre este tema. El autor plantea, en una excelente revisión, los problemas éticos de estudiar alteraciones genéticas en pediatría²⁰.

El estudio de trombofilia en niños asintomáticos que presentan Historia Familiar de trombofilia o trombosis, es una situación cada vez más frecuente, controversial y sin evidencia clínica que la avale. Si bien

se ha propuesto que la historia familiar de trombosis, especialmente si se produce a edad temprana, aumenta el riesgo de trombosis en un individuo, no se sabe aún en qué medida la presencia de trombofilia explica esta relación, ya que individuos no afectados de familias con trombofilia, parecerían tener riesgo aumentado de trombosis²⁸.

Con respecto al riesgo de trombosis en niños asintomáticos, Tormene y col, realizaron el seguimiento de menores de 15 años pertenecientes a familias identificadas con una sola trombofilia y trombosis. Los autores concluyen que realizar estudios de trombofilia antes de los 15 años no es beneficioso. La práctica de estudios genéticos en niños y adolescentes debe evitarse cuando el resultado no implica un beneficio claro²⁰. Los estudios de trombofilia deberían ser

diferidos hasta que el paciente tenga edad suficiente para evaluar los riesgos y beneficios del estudio y dar su consentimiento para el mismo. Así, *pocas son las oportunidades de que el resultado de un test de trombofilia beneficie a un paciente pediátrico*. En este contexto, se sugiere el estudio de adolescentes mujeres en edad fértil con historia familiar, antes de iniciar el uso de tratamiento hormonal (píldora anticonceptiva), y en adolescentes con trombofilias de alto riesgo, en situaciones de alto riesgo de trombosis. Si bien los adolescentes identificados como portadores de trombofilia, pueden beneficiarse evitando situaciones de riesgo (inmovilidad, deshidratación, obesidad) y llevando una vida sana, estas recomendaciones pueden darse a todos los que tengan historia familiar de trombosis¹². (Tabla 3)

Tabla 3: Estudios de trombofilia en pediatría. Recomendaciones*

Características del paciente	Recomendación
Neonatos con púrpura fulminans y trombosis espontánea Niños y adolescentes con trombosis espontánea Niños y adolescentes con trombosis recurrente Niños y adolescentes con trombosis secundarias NO relacionadas a la presencia de catéter venoso central Pacientes que estén de acuerdo en participar en estudios de investigación clínica.	Recomendado Recomendado Recomendado Se sugiere la considerar el estudio previa discusión con los padres y el niño del valor de los resultados Recomendado
Niños y adolescentes con historia familiar positiva	Se sugiere considerar el estudio en forma individual (adolescentes antes de estrógenos. Profilaxis en situaciones de alto riesgo)

*Adaptado de Raffini L. Hematology 2008.

¿En qué pacientes estarían indicados los estudios de trombofilia?

En 2002 el Subcommittee for Perinatal and Pediatric Trombosis (SCC) of ISTH recomienda que todos los pacientes pediátricos con trombosis sean estudiados para un panel completo de trombofilia hereditaria y adquirida²⁷. No se refiere al estudio de pacientes asintomáticos con historia familiar de trombosis o trombofilia. En 2011 la British Society of Haematology recomienda estudiar a neonatos y niños con púrpura fulminans para déficit de Proteína C y S, niños con trombosis espontánea y temprana por déficit de antitrombina, y a niños con trombosis no provocada para anticuerpos antifosfolípidos^{24,26}.

Desde las recomendaciones del ISTH a la fecha, el conocimiento de la enfermedad tromboembólica

en pediatría ha crecido enormemente y se ha definido el grupo pediátrico como un grupo etario muy heterogéneo en cuanto a las características de esta enfermedad, con lo cual, es poco probable que las mismas recomendaciones apliquen a neonatos y adolescentes.

Por otro lado hemos visto que, aunque se demuestra una relación entre las trombofilia y la trombosis en este grupo, el manejo clínico del paciente que presenta un resultado positivo no difiere del que no lo presenta (teniendo en cuenta las excepciones mencionadas). El efecto de la trombofilia sobre la recurrencia es leve, no teniendo influencia sobre el Síndrome Postrombótico (medidas de outcome). En cierta forma, el beneficio del estudio de trombofilia depende del riesgo de desarrollar trombosis asociada

al defecto, y de si las medidas de profilaxis son efectivas en reducir dicho riesgo. En este sentido, como se ha visto, *existen pocas razones que justifiquen el estudio de trombofilia hereditaria en niños*.

Raffini publica en 2008 una serie de recomendaciones de estudios de trombofilia, acorde a la evidencia actual sobre la contribución de este factor de riesgo en la trombosis pediátrica¹². Estas recomendaciones se ajustan en forma más adecuada a los datos obtenidos en esta revisión. (Tabla 3)

Sin embargo, como el impacto de la trombofilia no ha sido completamente definido, se requieren guías para identificar aquellos pacientes que se beneficiarían con estos estudios.

Conclusiones

En resumen, por la carencia de datos concluyentes, el estudio de trombofilia en niños con trombosis continua siendo tema de debate. Con la evidencia disponible hasta la fecha, hay pocas razones que justifiquen estudiar trombofilia en niños con trombosis. El estudio de trombofilia en niños con antecedentes familiares no está justificado ni recomendado, dada la baja incidencia de trombosis en la edad pediátrica. Estos estudios deben hacerse en forma individualizada, teniendo en cuenta el riesgo del paciente y si la presencia de un resultado positivo influenciaría la conducta médica. El hematólogo pediatra no debería sentirse presionado a estudiar a todos los niños de familias con trombofilias, ya que su rol debería ser dar consejo sobre este tema, más que simplemente solicitar un análisis de laboratorio.

Declaración de conflictos de intereses

La autora declara que no posee conflictos de interés

Bibliografía

1. Andrew M, David M, Adams M y col. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood*. 1994; 83(5):1251-1257.
2. van Ommen CH, Heijboer H, Buller HR y col. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr*. 2001; 139(5):676-681.
3. Wright JM, Watts RG. Venous thromboembolism in pediatric patients: epidemiologic data from a pediatric tertiary care center in Alabama. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011; 33(4):261-264.
4. Setty BA, O'Brien SH, Kerlin BA. Pediatric venous thromboembolism in the United States: A tertiary care complication of chronic diseases. *Pediatr Blood Cancer*. 2012; 59(2):258-264.
5. Raffini L, Huang YS, Witmer C, Feudtner C. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. *Pediatrics*. 2009; 124(4):1001-1008.
6. Manco-Johnson MJ. Etiopathogenesis of pediatric thrombosis. *Hematology* 2005;10(Suppl 1):167-170
7. Nowak-Göttl U, von Kries R, Göbel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two year survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1997;76(3):F163-F167
8. Young G, Albisetti M, Bonduel M y col. Impact of inherited thrombophilia on venous thromboembolism in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation*. 2008;118(13):1373-1382
9. Middeldorp S, van Hylckama Vlieg A. Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? *Brit J Haemat*. 2008; 143: 321-335.
10. Middeldorp S, Coppens M. Hematology Education: the education program for the annual congress of the European hematology Association. 2013; 7 (1):375-382.
11. Kenet G, Nowak-Göttl U. Venous thromboembolism in neonates and children. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2012; 25:333-344.
12. Raffini L. Thrombophilia in Children: Who test, How, When and Why? *Hematology*. 2008: 228-235.
13. Tripodi A, Chantarangkul V, Menegatti M, Tagliabue L, Peyvandi F. Performance of clinical laboratories for DNA analyses to detect thrombophilia mutations. *Clin Chem*. 2005;51(7):1310-1311
14. Andrew M, Vegh P, Johnston M, Bowker J, Ofosu F, Mitchell L. Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood*. 1992; 80:1998-2005.
15. Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V, et al. Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories. *Thromb Haemost*. 2006; 95:362-372.

16. van Teunenbroek A, Peters M, Sturk A, Borm JJ, Breederveld C. Protein C activity and antigen levels in childhood. *Eur J Pediatr* 1990;149(11):774-778.
17. Revel-Vilk S, Chan A, Bauman M, Massicotte P. Prothrombotic conditions in an unselected cohort of children with venous thromboembolic disease. *J Thromb Haemost.* 2003;1: 915-921.
18. Kuhle S, Koloshuk B, Marzinotto V, Bauman M, Massicotte M, Andrew M, y col. A cross-sectional study evaluating postthrombotic syndrome in children. *Thromb Res.* 2003; 111:227- 33.
19. Nelson RM, Botkjin JR, Kodish ED, Levetown M, Truman JT, Wilfond BS, et al. Ethical issues with genetic testing in pediatrics. *Pediatrics* 2001; 107(6):1451-5.
20. Thornburg CD, Dixon N, Paulyson-Nunez K, Ortel T. Thrombophilia screening in asymptomatic children. *Thromb Res.* 2008; 121:597-604.
21. Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA y col. American College of Chest Physicians 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.
22. Holzhauer S, Goldenberg N, Junker R y col. Inherited thrombophilia in children with thromboembolism and the familial risk of thromboembolism: an observational study. *Blood* 2012; doi: 10-1182;01-405514.
23. Lijfering WM, Brouwer JL, Veeger NJ, et al. Selective testing for thrombophilia in patients with first venous thrombosis: results from a retrospective family cohort study on absolute thrombotic risk for currently known thrombophilic defects in 2479 relatives. *Blood* 2009; 113(21):5314-5322.
24. Baglin T, Gray E, Greaves M, et al. British Committee for Standards in Haematology. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol.* 2010; 149(2):209-220.
25. O'Brien SH, Smith KJ. Using thrombophilia testing to determine anticoagulation duration in pediatric thrombosis is not cost-effective. *J Pediatr.* 2009;155(1):100-104
26. Chalmers E, Ganesen V, Liesner R, y col; Guidelines on the investigation, management and prevention of venous thrombosis in children. *Br J Haematol* 2011. doi:10.1111/j1365-2141.2010.08543.
27. Mancon-Johnson M, Grabowski E, Hellgreen M y col. Laboratory testing for thrombophilia in pediatric patients. On behalf of the Subcommittee for perinatal and pediatric Thrombosis and Haemostasis (ISTH). *Thromb Haemost.* 2002; 88(1):155-156.
28. Bezemer ID, van der Meer FJ, Eikenboom JC, Rosendaal FR, Doggen CJ. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. *Arch Intern Med.* 2009; 169(6):610-615.
29. Tormene D, Simioni P, Prandoni P, et al. The incidence of venous thromboembolism in thrombophilic children: a prospective cohort study. *Blood.* 2002; 100(7):2403-2405.
30. Nowak-Göttl U, Junker R, Kreuz W y col. Risk of recurrent venous thrombosis in children with combined prothrombotic risk factors. *Blood.* 2001; 97 (4): 858-862.
31. Monagle P, Adams M, Mahoney M, et al. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatr Res.* 2000;47(6): 763-766.