



DOI: <https://doi.org/10.23857/dc.v10i1.3787>

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

Trastornos hemostáticos y trombóticos en el paciente pediátrico

Hemostatic and thrombotic disorders in pediatric patients

Distúrbios hemostáticos e trombóticos em pacientes pediátricos

Jessica Johanna Alvarado Intriago^I
jessicaalvaradointriago@hotmail.com
<https://orcid.org/0009-0008-0658-0022>

Lucia Jazmin Cedeño Rodríguez^{II}
lujascedeno46@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0002-6655-2628>

Luisa María Guerrero Intriago^{III}
luisaguerreroan@hotmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-8380-7333>

Steven Ariol Salvatierra Ponce^{IV}
stvnsalvatierra15@hotmail.com
<https://orcid.org/0009-0005-2635-8160>

Correspondencia: jessicaalvaradointriago@hotmail.com

***Recibido:** 29 de diciembre de 2023 ***Aceptado:** 12 de enero de 2024 * **Publicado:** 29 de marzo de 2024

- I. Especialista de Primer Grado en Pediatría; Médica Cirujana; Investigadora Independiente; Guayaquil, Ecuador.
- II. Médica Cirujana; Investigadora Independiente; Guayaquil, Ecuador.
- III. Médica Cirujana; Investigadora Independiente; Guayaquil, Ecuador.
- IV. Especialista en Salud y Seguridad Ocupacional con Mención en Salud Ocupacional; Médico Cirujano; Investigador Independiente; Guayaquil, Ecuador.

Resumen

Esta revisión se centra en avances significativos en el campo de la hemostasia y la trombosis pediátricas, con especial atención en los estudios publicados en la última década. La evaluación y el tratamiento de pacientes con sangrado excesivo siguen siendo piedras angulares de la consulta de hematología. Se describe el desarrollo de herramientas validadas de evaluación de hemorragias relevantes para la práctica pediátrica, los avances de laboratorio en la evaluación de la enfermedad de von Willebrand y un cambio en la práctica clínica con respecto a la interpretación de los estudios de coagulación normal en pacientes con fenotipos hemorrágicos significativos. También se han producido avances críticos en el tratamiento de los trastornos hemostáticos. Esta revisión destaca los nuevos paradigmas de tratamiento de la hemofilia y el surgimiento de hogares médicos multidisciplinarios para mujeres que viven con trastornos de la coagulación. Dado el continuo aumento de la incidencia de trombosis, particularmente en el entorno hospitalario, ahora es esencial un llamado total a las armas contra el tromboembolismo venoso pediátrico. Se destacan los trabajos recientes sobre la prevención del tromboembolismo venoso pediátrico, incluidos estudios de trombo profilaxis y el desarrollo de modelos de predicción de riesgo de trombosis adquirida en el hospital. A pesar de los importantes avances en la hemostasia y la trombosis pediátricas durante la última década, quedan muchas preguntas sin respuesta para la próxima generación de investigadores.

Palabras Claves: Hematología pediátrica, Trombosis, Hemostasia.

Abstract

This review focuses on significant advances in the field of pediatric hemostasis and thrombosis, with special attention to studies published in the last decade. Evaluation and treatment of patients with excessive bleeding remain cornerstones of hematology consultation. We describe the development of validated bleeding assessment tools relevant to pediatric practice, laboratory advances in the evaluation of von Willebrand disease, and a change in clinical practice regarding the interpretation of normal coagulation studies in patients with significant hemorrhagic phenotypes. There have also been critical advances in the treatment of hemostatic disorders. This review highlights new hemophilia treatment paradigms and the emergence of multidisciplinary medical homes for women living with bleeding disorders. Given the continued increase in the incidence of thrombosis, particularly in the hospital setting, a full call to arms against pediatric venous thromboembolism is now essential. Recent work on the prevention of pediatric venous thromboembolism is highlighted,

including studies of thrombo prophylaxis and the development of risk prediction models for hospital-acquired thrombosis. Despite significant advances in pediatric hemostasis and thrombosis over the past decade, many questions remain unanswered for the next generation of researchers.

Keywords: Pediatric hematology, Thrombosis, Hemostasis.

Resumo

Esta revisão enfoca avanços significativos no campo da hemostasia e trombose pediátrica, com especial atenção aos estudos publicados na última década. A avaliação e o tratamento de pacientes com sangramento excessivo continuam sendo os pilares da consulta hematológica. Descrevemos o desenvolvimento de ferramentas validadas de avaliação de sangramento relevantes para a prática pediátrica, avanços laboratoriais na avaliação da doença de von Willebrand e uma mudança na prática clínica em relação à interpretação de estudos normais de coagulação em pacientes com fenótipos hemorrágicos significativos. Também houve avanços críticos no tratamento de distúrbios hemostáticos. Esta revisão destaca novos paradigmas de tratamento da hemofilia e o surgimento de lares médicos multidisciplinares para mulheres que vivem com distúrbios hemorrágicos. Dado o aumento contínuo da incidência de trombose, particularmente em ambiente hospitalar, é agora essencial um apelo total às armas contra o tromboembolismo venoso pediátrico. Destacam-se trabalhos recentes sobre prevenção de tromboembolismo venoso pediátrico, incluindo estudos de tromboprolifaxia e desenvolvimento de modelos de predição de risco para trombose adquirida em ambiente hospitalar. Apesar dos avanços significativos na hemostasia e trombose pediátrica na última década, muitas questões permanecem sem resposta para a próxima geração de pesquisadores.

Palavras-chave: Hematologia Pediátrica, Trombose, Hemostasia.

Introducción

En el dinámico campo de la hematología pediátrica, el estudio y tratamiento de trastornos hemostáticos y trombóticos representa un área de investigación y avance clínico en constante evolución. La piel, siendo el órgano más grande del cuerpo humano, presenta desafíos únicos y oportunidades fascinantes. Este documento proporciona una visión exhaustiva de los progresos significativos realizados en la última década, destacando estudios publicados que han marcado un antes y un después en la evaluación y manejo de pacientes pediátricos con sangrado excesivo.

La revisión titulada “Blood” no solo aborda el desarrollo de herramientas de evaluación de sangrado validadas específicamente para la práctica pediátrica, sino que también profundiza en los avances de laboratorio en la evaluación de la enfermedad de von Willebrand y en el cambio de paradigma clínico respecto a la interpretación de estudios de coagulación normales en pacientes con fenotipos de sangrado significativos (1).

La introducción pone de relieve los avances críticos en el manejo de trastornos hemostáticos, incluyendo nuevos paradigmas de tratamiento en la hemofilia y el surgimiento de hogares médicos multidisciplinarios para mujeres con trastornos de sangrado. Además, con el aumento continuo en la incidencia de trombosis, especialmente en entornos hospitalarios, se hace un llamado a la acción contra la tromboembolia venosa pediátrica, subrayando la importancia de estudios clínicos recientes sobre anticoagulantes orales directos en niños y adolescentes y el trabajo en curso para dilucidar la duración adecuada de la terapia en trombosis provocadas.

Finalmente, la revisión no solo resalta los avances en la comprensión de las secuelas trombóticas, sino que también enfatiza la necesidad de continuar refinando nuestras herramientas de evaluación. A pesar de los avances significativos en la hemostasia y trombosis pediátricas en la última década, persisten numerosas preguntas sin respuesta para la próxima generación de investigadores, delineando un futuro prometedor y desafiante para esta subespecialidad vital. Esta revisión se centra en avances significativos en el campo de la hemostasia y la trombosis pediátricas, incluidas actualizaciones en el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de enfermedad.

Metodología

Esta investigación está enfocada en el estudio de los trastornos hemostáticos en pacientes pediátricos con la finalidad de brindar información a lectores, especialista y estudiantes, en aras de reducir el impacto negativo que este tipo de enfermedad tiene en las personas que la padecen y brindar una mejor calidad de vida, a través, de tratamientos que proporcionen una mayor efectividad.

La revisión se ha centrado en textos, documentos y artículos científicos publicados disponibles en la web, considerando que aquella herencia de la globalización permite acceder a mayor y mejor información a través de las herramientas tecnológicas. El motor de búsqueda ha sido herramientas

académicas de la web que direccionan específicamente a archivos con validez y reconocimiento científico, descartando toda información no confirmada o sin las respectivas referencias bibliográficas.

Resultados

Trastornos hemostáticos pediátricos

Uso de herramientas de evaluación de sangrado en niños y adolescentes:

La evaluación de los síntomas hemorrágicos en los niños siempre ha presentado su propio conjunto único de desafíos. La capacidad de cuantificar los síntomas hemorrágicos de forma precisa y objetiva mediante el uso de herramientas de evaluación de hemorragias (BAT, por sus siglas en inglés) validadas ha sido un área activa de investigación durante las últimas dos décadas y, en los últimos años, se han puesto a disposición datos pediátricos específicos. El Cuestionario de sangrado pediátrico (PBQ) se derivó del Cuestionario de sangrado de marcadores moleculares y clínicos para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de von Willebrand tipo 1 (VWD) con la adición de síntomas pediátricos específicos, como sangrado del muñón umbilical y cefalohematoma (2). La inclusión de controles sanos permitió la determinación de la puntuación PBQ normal, que es #2. El PBQ tiene un alto valor predictivo negativo en niños sometidos a investigación de VWD y puede distinguir claramente la gravedad de la enfermedad en niños con diferentes subtipos de VWD. Los hematólogos pediátricos también pueden utilizar BAT de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH), publicado en 2010, para proporcionar un método estandarizado para informar síntomas hemorrágicos en adultos y niños. Al igual que la PBQ, el rango normal de ISTH-BAT es de 0 a 2 en pacientes <18 años de edad. Recientemente, la atención se ha centrado en BAT autoadministrados, que permiten una incorporación más fluida en entornos clínicos ocupados. Se han validado un “Self-ISTH-BAT” y un “Self-PBQ”. Estos instrumentos demuestran una fuerte concordancia con las versiones administradas por expertos y fuertes valores predictivos negativos para la VWD. Se ha desarrollado un Self-PBQ modificado que pueden completar niños de 8 a 12 años, con o sin ayuda de un adulto (3).

Se necesita más trabajo para determinar la puntuación de sangrado normal para las adolescentes, que típicamente han experimentado la menarquia, pero aún no han experimentado el parto o los desafíos quirúrgicos más frecuentes de la edad adulta. Puntuaciones PBQ en niños afectados con VVW aumentan con la edad, desde una puntuación media de 4 en pacientes de 0 a 3 años de edad a 12 en pacientes de 16 a 18 años de edad. Un estudio reciente demostró que en adolescentes que acuden a una clínica de hematología multidisciplinaria con sangrado menstrual abundante (HMB), una puntuación ISTH-BAT de > 4 en lugar de el punto de corte establecido de >2 en niños fue muy específico para predecir un trastorno hemorrágico subyacente (4).

Avances en la evaluación de laboratorio de la VWD

En los últimos años, se han puesto a disposición nuevos ensayos que mejoran la capacidad de evaluar tanto a niños como a adultos con sospecha de VWD. Tradicionalmente, la actividad del factor von Willebrand (VWF) se ha medido mediante ensayos basados en ristocetina, que lamentablemente tienen varias limitaciones y son propensos a resultados tanto falsos positivos como falsos negativos. El ensayo VWF:GPIbM introduce mutaciones de ganancia de función en la glicoproteína plaquetaria GPIba, lo que le permite unirse espontáneamente al VWF in vitro sin requerir ristocetina (5). El ensayo VWF:GPIbM permite una mayor precisión, con un límite inferior de detección informado de 2 UI/ dL y un coeficiente de variación del 5,6%. La disponibilidad de este ensayo aún es limitada en los Estados Unidos y otras regiones. Con suerte, la disponibilidad de este ensayo seguirá aumentando, lo que permitirá una mayor precisión diagnóstica en VWD.

VWF también se une al colágeno expuesto en los sitios de lesión, lo que requiere pruebas específicas. Los ensayos de unión de colágeno, una nueva incorporación a los algoritmos de prueba de VWD, brindan información sobre una función diferente del VWF que las pruebas de actividad tradicionales que evalúan la unión de plaquetas. Por ejemplo, en sujetos tipo 2M, la puntuación media de sangrado es mayor en sujetos con un defecto de unión de plaquetas y colágeno en comparación con sujetos con sólo un defecto de unión a las plaquetas (6). Finalmente, debido a la mayor disponibilidad y los menores costos, las pruebas genéticas se han utilizado más ampliamente en la evaluación de la VWD. En este momento, las pruebas son más útiles en los casos en que se detecta una sospecha de variante tipo 2. Un alto porcentaje de pacientes con VWD tipo 1 no tienen una variante genética específica del VWF; Se necesita más trabajo para determinar qué nuevas variantes identificadas en el tipo 1 son

realmente patógenas. Varios genes fuera del locus del VWF también han sido implicados en la alteración de los niveles del VWF, debido a sus efectos sobre la eliminación del VWF y la excitación de las células endoteliales. El grupo sanguíneo ABO ha sido el mejor caracterizado de estos genes modificadores, pero otros que han sido bien estudiados incluyen CLEC4M, STXBP5 y STAB2 (7).

Un cambio en la interpretación de los resultados de las pruebas de laboratorio "normales" en pacientes pediátricos con un fenotipo hemorrágico

Otro cambio reciente en la práctica clínica ha sido la interpretación de los resultados normales de las pruebas hemostáticas de rutina en pacientes con fenotipos hemorrágicos positivos. Tradicionalmente, los hematólogos daban de alta a estos pacientes debido a una evaluación de laboratorio anodina, pero el enfoque actual se ha vuelto más matizado. En particular, se incluyen cada vez más tres estados patológicos en la población de pacientes que viven con trastornos y/o fenotipos hemorrágicos: (1) mujeres con hemofilia, (2) pacientes con tendencia hemorrágica relacionada con hiper movilidad articular generalizada y (3) pacientes con hemorragia de causa desconocida.

Se estima que hay 1,5 mujeres portadoras por cada hombre con hemofilia. Aproximadamente un tercio de las mujeres con hemofilia tienen niveles bajos de factor (F), generalmente en el rango de los hombres con hemofilia leve (8). En los últimos años, ha salido a la luz que las mujeres y niñas con hemofilia, incluso aquellas con FVIII o FIX niveles normales, tienen puntuaciones de sangrado mayores en comparación con la población femenina en general. Sin embargo, la gravedad del sangrado se correlaciona solo débilmente con los niveles del factor. Las hemartrosis afectan entre el 4% y el 19% de los portadores, y el sangrado articular subclínico también puede ocurrir (9).

Consideraciones terapéuticas para el trastorno hereditario de sangrado en pacientes pediátricos

Los avances en el tratamiento de la hemofilia han sido realmente asombrosos en la última década, con la llegada de productos con factores de acción prolongada y nuevos productos de derivación para adultos y niños y los primeros estudios de terapia génica (limitado a adultos en este momento).

Aunque los productos de vida media prolongada han mejorado el panorama del tratamiento para la hemofilia, el desarrollo de emicizumab ha impactado significativamente la experiencia de los niños

y adolescentes que viven con hemofilia. Este anticuerpo monoclonal biespecífico humanizado ofrece ventajas de administración subcutánea y una vida media larga (30 días) (10). El riesgo de desarrollo de inhibidores también es mucho menor con emicizumab, aunque han surgido informes recientes sobre la formación de inhibidores. Aún quedan preguntas sin respuesta con respecto a estas terapias emergentes en la hemofilia, incluido el riesgo de desarrollo de inhibidores en pacientes no tratados previamente en quienes emicizumab versus reemplazo de factor se inicia como profilaxis primaria; riesgo a largo plazo de trombosis con el uso de emicizumab, especialmente durante la terapia combinada para el sangrado intermenstrual; y si emicizumab se puede combinar de forma segura con la inducción de tolerancia inmune.

Rápida expansión de la atención multidisciplinaria para mujeres jóvenes con trastornos hemorrágicos. Aunque no ha habido avances terapéuticos innovadores en el tratamiento del sangrado reproductivo, ha habido un cambio sustancial en la evaluación y atención de las mujeres con trastornos hemorrágicos sospechados o diagnosticados, con los hematólogos pediátricos a la cabeza. Las clínicas multidisciplinarias con experiencia en hematología, medicina adolescente y ginecología permiten diagnósticos más rápidos de diátesis hemorrágica.

Trastornos trombóticos

El tromboembolismo venoso (TEV) se ha convertido en un evento médico importante en los hospitales pediátricos de atención terciaria. La rareza y heterogeneidad del TEV pediátrico dificulta el diseño y la gestión de ensayos clínicos controlados aleatorios en este entorno. Como resultado, la investigación sobre el TEV pediátrico se ha quedado rezagada; sin embargo, el anticoagulante de fase 3(AC) en el tratamiento y la prevención de TEV ya ha comenzado.

Tratamiento del TEV

El tratamiento farmacológico con AC sigue siendo el estándar de atención para la TEV aguda, junto con la eliminación del factor de riesgo subyacente que lo provoca. El estándar actual comprende heparina no fraccionada (HNF) o heparina de bajo peso molecular (HBPM), seguida de HBPM o antagonistas de la vitamina K. La HBPM es, con diferencia, el AC no autorizado notificado con mayor frecuencia para el TEV pediátrico (11). El uso de HBPM para el tratamiento y la trombo profilaxis en niños se debió principalmente a experiencias anteriores informadas en Canadá, un hito importante

en el tratamiento del TEV pediátrico, pero no hay evidencia que respalde. La AC en niños es, en el mejor de los casos, indirecta.

Duración del tratamiento

Se desconocen las estimaciones de eficacia en niños del tratamiento estándar con AC versus placebo o ningún tratamiento para el TEV pediátrico sintomático agudo. La comunidad pediátrica acepta en gran medida la evidencia de adultos que demuestra que la AC protege contra la progresión, embolización y recurrencia del TEV. Sin embargo, se necesitan estudios rigurosos y bien diseñados para proporcionar evidencia cuando la fisiopatología de la enfermedad es diferente y no se dispone de una prueba de concepto. Una de esas áreas es la duración óptima de la AC. El TEV pediátrico suele ocurrir como una complicación secundaria de la hospitalización o de enfermedades subyacentes y su tratamiento. Dentro de cada tipo de TEV provocado, la fisiopatología y la relación riesgo-beneficio del tratamiento, especialmente la duración. La falta de evidencia ahora ha sido abordada por el recientemente completado ensayo Kids-DOTT, un ensayo controlado aleatorio multinacional patrocinado por el Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre que investiga la duración de la terapia anticoagulante después del primer episodio de TEV provocado (12).

Tratamiento de TEV en circunstancias especiales

TEV relacionado con catéter

El tratamiento anticoagulante del TEV relacionado con catéter venoso central pediátrico (CVC-VTE) no ha sido evaluado específicamente. El EINSTEIN-Jr.CVC-VTE, un subestudio predefinido de EINSTEIN-Jr, investigó el perfil de factores de riesgo de TEV de 126 pacientes pediátricos con CVC-VTE sintomático o asintomático que recibieron rivaroxabán (n = 90) o AC estándar (n = 36) (13). El tratamiento anticoagulante con rivaroxabán o AC estándar en niños después del tratamiento inicial con heparina fue eficaz (sin recurrencia), seguro (sin hemorragia importante) y se asoció con una recanalización venosa completa o parcial en más del 90% de los 103 niños evaluables. Los resultados fueron similares para pacientes sintomáticos y asintomáticos y aplicables a niños con CVC-VTE sintomático o asintomático.

Prevención del TEV

La prevención del TEV primario o secundario en niños plantea un desafío para los médicos debido a la evolución del sistema hemostático en niños, la farmacocinética y las respuestas a los AC, y las limitaciones de los AC estándar de atención actuales. Algunas de estas limitaciones pueden superarse con ACOD para niños con factores de riesgo persistentes de TEV, como lo demuestran estudios recientemente completados.

Predicción del riesgo de TEV

La incidencia de TEV adquirido en el hospital (TEV-HA), definida como un TEV que se desarrolla en un paciente mientras está hospitalizado, ha aumentado en niños entre un 70% y un 200% (14). Un primer paso crítico para prevenir TEV-HA es identificar el riesgo de TEV-HA utilizado evaluación en el momento del ingreso hospitalario para ayudar a guiar futuros ensayos de trombo profilaxis en pacientes de alto riesgo.

Resultados de TEV

Los pacientes pediátricos que sobreviven a un TEV deben ser monitoreado o tratado continuamente. Recientemente, dos resultados de TEV, el SPT y el síndrome post-EP, han ganado mayor atención debido a su impacto en la calidad de vida (15). Una revisión sistemática de la frecuencia del SPT pediátrico después de una trombosis venosa profunda de las extremidades inferiores o superiores (TVP) reportaron una frecuencia general del 26% y una frecuencia del 17% cuando solo se consideran estudios prospectivos (16). Existen varios instrumentos para medir el SPT y no hay un estándar de oro aceptado. La Escala Villalta Modificada y el Instrumento Manco-Johnson son los instrumentos de referencia actuales propuestos por la ISTH para la “definición medición y resultado” del PTS en niños, pero sólo el Instrumento Manco-Johnson ha sido sometido a pruebas de confiabilidad y validez. Su uso para la definición y evaluación de resultados del PTS de las extremidades superiores fue reconocido pero no respaldado explícitamente por la ISTH.

Un estudio comparó dos instrumentos PTS pediátricos (el Instrumento Villalta Modificado) y Scale and Manco-Johnson Instrument) entre sí, así como con la escala de Villalta para adultos validada y ampliamente aceptada en un grupo de niños mayores y adolescentes jóvenes con TVP y mostró una discordancia significativa entre la prevalencia de SPT. Estos instrumentos representan un paso hacia

una definición más consistente de SPT pediátrico, pero no capturan el impacto clínico completo del SPT y sobre diagnostican el SPT leve (17). El CAPTSure (Evaluación Clínica del Síndrome Postrombótico) es el PTS pediátrico más nuevo disponible para el diagnóstico y la clasificación de la gravedad del PTS pediátrico en las extremidades superiores e inferiores. CAPTSure tiene buena confiabilidad y un pequeño error de medición en la evaluación del PTS para las extremidades superiores e inferiores; Los investigadores también determinaron el cambio mínimo detectable en la puntuación total, que indica la cantidad más pequeña de cambio considerado clínicamente importante más allá.

Conclusiones

A pesar de los importantes avances en la hemostasia y la trombosis pediátricas durante la última década, quedan muchas preguntas sin respuesta en nuestro campo. En los próximos años, se estiman ver más avances en las pruebas de laboratorio que permitan identificar más fácilmente a los pacientes con trastornos hemorrágicos raros y a aquellos que actualmente reconocemos como pacientes con hemorragia de causa desconocida. Se espera ver avances continuos en el tratamiento de la hemofilia y la VWD, específicamente la finalización de los estudios pediátricos en curso sobre el VWF recombinante y el inicio de ensayos de terapia génica para niños con hemofilia. En todo el espectro de trastornos hemostáticos, es necesario ver una mayor inclusión de mujeres y resultados de sangrado reproductivo, particularmente en estudios financiados por la industria. Es de suma importancia mejorar el acceso a la terapia de la hemofilia. Al momento de realizar esta revisión, la mayoría de los pacientes con hemofilia en todo el mundo todavía no tienen acceso al reemplazo de factor.

Dado el continuo aumento de la incidencia de trombosis, ahora es esencial un llamado total a las armas contra el TEV pediátrico. Los estudios futuros deben abordar la demografía de la población y los factores del estilo de vida que contribuyen al aumento del TEV y la morbilidad asociada. Otras áreas que necesitan investigación incluyen el papel de los ACOD en la trombofilia heredada y adquirida, en la trombo profilaxis primaria entre niños hospitalizados con riesgo de TEV y la seguridad y las dosis óptimas de los agentes de reversión en el sangrado asociado a los ACOD. Los inhibidores de la activación por contacto, en particular FXI y FXII, son prometedores para prevenir la enfermedad tromboembólica, incluida la prevención segura de la trombosis inducida por superficies artificiales, y representan objetivos terapéuticos futuros para CVC-VTE. La verdadera

incidencia y el impacto clínico del SPT pediátrico siguen siendo por dilucidar. Dos prioridades principales para el refinamiento y desarrollo de las evaluaciones de las secuelas trombóticas pediátricas deben ser definiciones consistentes de la gravedad de la enfermedad venosa posttrombótica y la mejora en la medición del impacto funcional de tales complicaciones en los niños.

Referencias

1. O'Brien S, Zia A. Hemostatic and thrombotic disorders in the pediatric patient. *Blood*. 2022; 6(140): 533-541.
2. James P, Connell N, Ameer B. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood advances*. 2021; 1(5): 280-300.
3. Jain S, Zhang S, Acosta M, Malone K. Prospective evaluation of ISTH-BAT as a predictor of bleeding disorder in adolescents presenting with heavy menstrual bleeding in a multidisciplinary hematology clinic. *J Thromb Haemost*. 2020; 10(18): 2542-2550.
4. Sharma R, Flood V. Advances in the diagnosis and treatment of Von Willebrand disease. *Blood*. 2017; 22(30): 2386-2391.
5. Graf L, Moffat K, Carlino S. Evaluation of an automated method for measuring von Willebrand factor activity in clinical samples without ristocetin. *Int J Lab Hematol*. 2014; 3(36): 341-351.
6. Flood V, Garcia J, Haberichter S. The role of genetics in the pathogenesis and diagnosis of type 1 Von Willebrand disease. *Curr Opin Hematol*. 2019; 5(26): 331-335.
7. Jaffray J, Staber J, Malvar J. Laboratory misdiagnosis of von Willebrand disease in post-menarchal females: a multi-center study. *Am J Hematol*. 2020; 9(95): 1022-1029.
8. D'Oiron R, O'Brien S, James A. Women and girls with haemophilia: lessons learned. *Hemophilia*. 2021; 27(1): 75-81.
9. Raso S, Lambert C, Boban A. Can we compare haemophilia carriers with clotting factor deficiency to male patients with mild haemophilia? *Hemophilia*. 2020; 1(26): 117-121.
10. Mancuso M, Santagostino E. Resultado de ensayos clínicos con nuevos concentrados de FVIII/IX de vida media prolongada. *J Clin Med*. 2017; 4(6): E39.
11. Male C, Lensing A, Palumbo J. EINSTEIN-Jr Phase 3 Investigators. Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2020; 1(7): 18-27.

12. Thom K, Lensing A, Nurmeev I. Safety and efficacy of anticoagulant therapy in pediatric catheter-related venous thrombosis (EINSTEIN-Jr CVC-VTE). *Blood Adv.* 2020; 4(19): 4632-4639.
13. Jones S, Monagle P, Newall F. Do asymptomatic clots in children matter? *Thromb Res.* 2020; 189: 24-34.
14. Jaffray J, Branchford B, Goldenberg N. Development of a risk model for pediatric hospital-acquired thrombosis: a report from the Children's Hospital-Acquired Thrombosis Consortium. *J Pediatr.* 2021; 228: 252-259.
15. Engel E, Nguyen A, Amankwah E. Predictors of postthrombotic syndrome in pediatric thrombosis: a systematic review and meta-analysis of the literature. *J Thromb Haemost.* 2020; 10(18): 2601-2612.
16. Kumar R, Rodriguez V, Matsumoto J. Health-related quality of life in children and young adults with post-thrombotic syndrome: results from a cross-sectional study. *Pediatr Blood Cancer.* 2014; 3(61): 546-551.
17. Goldenberg N, Durham J, Knapp- Clevenger R, Manco-Johnson M. A thrombolytic regimen for high-risk deep venous thrombosis may substantially reduce the risk of postthrombotic syndrome in children. *Blood.* 2007; 1(110): 45-53.

©2024 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).