

Trombosis vascular en pacientes pediátricos afectados por COVID-19

Vascular thrombosis in pediatric patients affected by COVID-19

José Ramón Acosta Torres^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-4300-1487>

Maite Pérez Cutiño¹ <https://orcid.org/0000-0001-8677-0038>

Carlos Rivera Keeling¹ <https://orcid.org/0000-0001-8683-8514>

Magela Rodríguez Prieto¹ <http://orcid.org/0000-0003-0424-9850>

¹Hospital Pediátrico Docente Cerro. La Habana, Cuba.

* Autor para la correspondencia: vulcano@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La enfermedad por el nuevo coronavirus provocó una pandemia con impacto en la salud infantil que hizo patente la relación entre un estado de inflamación, hipercoagulabilidad y trombosis vascular como génesis de la insuficiencia respiratoria aguda.

Objetivo: Describir la epidemiología de la trombosis vascular en pediatría y resumir las principales evidencias disponibles relacionadas con la interacción entre la hiperinflamación, disregulación inmunológica, hipercoagulabilidad y trombosis.

Métodos: Entre diciembre 2019 y junio de 2021, se realizó una revisión ordenada de las bases de datos médicas PubMed, y Google Scholar, en las que se emplearon los términos de los títulos (MeSH): “SARS-CoV-2 and Covid-19”; “coronavirus” and “infección”; “sepsis” and “Covid-19” and “Síndrome inflamatorio multisistémico en niños” and “MIS-C and “PIMS-TS”.

Análisis y síntesis de la información: La trombosis vascular en pediatría se presenta entre 1,2 y 26 %, generado por procesos inflamatorios que conducen a una endotelitis con alteraciones de las



estructuras microvasculares y la formación de trombos. Existen factores de riesgos como edad \geq 12 años, ventilación mecánica, abordaje venoso profundo, presencia de síndrome inflamatorio multisistémico, obesidad y cáncer. El diagnóstico se sustenta con análisis específicos en especial el dímero D, ultrasonidos con dopplers y tomografías. El tratamiento con anticoagulante no se ha unificado y dependerá de los protocolos indicados en cada país.

Conclusiones: La trombosis vascular en pediatría, aunque infrecuente, debe tenerse presente para detectar su presencia en pacientes graves con factores de riesgo y actuar en consecuencia de acuerdo con los protocolos establecidos.

Palabras clave: COVID-19; trombosis vascular; SIM-P; dímero D; citocinas.

ABSTRACT

Introduction: The disease by the new coronavirus caused a pandemic with an impact on children's health, which made clear the relationship between a state of inflammation, hypercoagulability and vascular thrombosis as the genesis of acute respiratory failure.

Objective: To describe the epidemiology of vascular thrombosis in pediatrics and to summarize the main available evidence related to the interaction between hyperinflammation, immune dysregulation, hypercoagulability and thrombosis.

Methods: Between December 2019 and June 2021, an orderly review of the medical databases PubMed and Google Scholar was carried out, in which the terms of the titles (MeSH) were used: "SARS-CoV-2 and Covid-19"; "coronavirus" and "infection"; "sepsis" and "Covid-19" and "Multisystem inflammatory syndrome in children" and "MIS-C and "PIMS-TS".

Analysis and synthesis of information: Vascular thrombosis in pediatrics occurs between 1.2 and 26%, generated by inflammatory processes that lead to endothelitis with alterations of microvascular structures and thrombus formation. There are risk factors such as age \geq 12 years, mechanical ventilation, deep venous approach, presence of multisystem inflammatory syndrome, obesity and cancer. The diagnosis is supported by specific analyzes, especially the D-dimer,



ultrasound with Dopplers and tomography. Anticoagulant treatment has not been unified and will depend on the protocols indicated in each country.

Conclusions: Vascular thrombosis in pediatrics, although infrequent, should be kept in mind to detect its presence in severe patients with risk factors and act accordingly with established protocols.

Keywords: COVID-19; vascular thrombosis; SIM-P; D-dimer; cytokines.

Recibido: 12/07/2021

Aceptado: 04/03/2022

Introducción

La enfermedad causada por SARS-CoV-2 se denomina COVID-19 y se ha extendido de forma rápida por todo el orbe. Se describe una relación significativa entre los trastornos de la coagulación y la elevada prevalencia de complicaciones tromboticas en los pacientes adultos, sin embargo, existe escasa información sobre su presencia en pediatría.⁽¹⁾

En la actualidad se informa que los infantes pueden desarrollar el SARSCoV-2 asociado a una enfermedad inflamatoria denominada síndrome inflamatorio multisistémico en pediatría (SIM-P)⁽²⁾ que, en forma general, surge semanas después de la infección viral. Esta condición puede presentarse con una amplia gama de alteraciones cardiovasculares, que comprenden arritmias, aneurisma de las arterias coronarias, miocarditis y choque cardiogénico.

El SIM-P se caracteriza por fiebre persistente, signos cutáneos además de trastornos digestivos que imitan los síntomas de la COVID-19, muy similar a lo expuesto en la enfermedad de *Kawasaki*.⁽³⁾

En Cuba hasta el 24 de junio 2021 se habían reportado cuatro casos de SIM-P sin fallecidos⁽⁴⁾ Muchos de los pacientes con este síndrome tienen pruebas de laboratorio para COVID-19 negativas en el momento de presentar esta patema, pero con títulos de anticuerpos positivos.



La Organización Mundial de la Salud (OMS)⁽²⁾ y el Centro de Control y Prevención de Enfermedades de Atlanta (CDC)⁽⁵⁾ publican criterios diagnósticos de esta nueva enfermedad y se incluyó la coagulopatía como una característica de presentación potencial de SIM-P⁽⁶⁾ (Cuadro). Ante la situación anterior, a medida que aumentan las hospitalizaciones por COVID-19, los hematólogos pediátricos desarrollaron pautas para la profilaxis de la trombosis vascular (TV), complicación que, aunque infrecuente, debe tenerse presente para realizar un diagnóstico oportuno e iniciar las pautas terapéuticas recomendadas. Entre los factores predisponentes se relacionan la presencia de catéter venoso central y de comorbilidades como el cáncer y la obesidad.^(6,7,8)

Cuadro - Definición del síndrome de respuesta inflamatoria aguda sistémica

Definición de la OMS⁽²⁾

Niños y adolescentes de 0 a 19 años con fiebre > 3 días. Y dos de los siguientes elementos:

1. Erupción cutánea o bilateral no purulenta, conjuntivitis o mucocutánea, signos de inflamación (oral, manos o pies).
2. Hipotensión o shock.
3. Características de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronaria, (incluye hallazgos de ecocardiograma con fracción de eyección o troponina elevada /Péptido natriurético).
4. Evidencia de coagulopatía (por PT, PTT y dímeros D elevados).

Otras situaciones a considerar:

- a) Problemas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal).
- b) Marcadores elevados de inflamación como eritrosedimentación, proteína C reactiva o procalcitonina.
- c) Ninguna otra causa microbiana obvia de inflamación, incluidas las bacterias, sepsis, síndromes de choque estafilocócico o estreptocócico.
- d) Evidencia de COVID-19 (RT-PCR, prueba de antígeno o serología positiva) o probable contacto con pacientes con COVID-19.

Definición de los CDC⁽⁵⁾

1. Una persona menor de 21 años que presenta fiebre,* evidencia de laboratorio de inflamación ‡ y evidencia de enfermedad clínicamente grave requiriendo hospitalización, con afectación multisistémica de órganos (>2) (cardíaco, renal, respiratorio, hematológico, gastrointestinal, dermatológico o neurológico).
2. Sin diagnósticos probables alternativos.
3. Positivo para SARS-CoV-2 infección por RT-PCR actual o reciente serología o prueba de antígeno; o exposición al COVID-19 dentro de las 4 semanas antes de la aparición de los síntomas.

* Fiebre > 38,0 ° C durante ≥24 h o informe de fiebre subjetiva que dura ≥ 24 h.

‡ Incluye, entre otros, uno o más de los siguientes elementos elevados: un PCR, velocidad de sedimentación globular, fibrinógeno, procalcitonina, dímero D, ferritina, ácido láctico deshidrogenasa, interleucina 6, neutrófilos. Reducción linfocitos y cifras de albúmina.



El objetivo del presente trabajo fue describir la epidemiología de la trombosis vascular en pediatría y resumir las principales evidencias disponibles relacionadas con la interacción entre la hiperinflamación, disregulación inmunológica, hipercoagulabilidad y trombosis.

Métodos

Se realizó una revisión de la literatura, entre diciembre 2019 y junio de 2021, relacionada con la TV en pediatría, publicada en las principales bases de datos médicas, incluidas PubMed, y LLACS utilizando el término de los títulos (MeSH): “SARS-CoV-2 and Covid-19”; "coronavirus" and "infección"; "sepsis" and "Covid-19" and “Síndrome inflamatorio multisistémico en niños” and “MIS-C and "PIMS-TS".

Los descriptores se validaron en descriptores en ciencias de la salud (DeCS).

Se consultaron para las definiciones de SIM-P a la OMS, OPS y el CDC.^(2,5) La investigación se aprobó por el comité de ética de la institución.

Análisis y síntesis de la información

Epidemiología

En los inicios de la actual pandemia los artículos científicos describen que los niños solo alcanzan entre 1-5 % de los casos diagnosticados con COVID-19 y un elevado número de asintomáticos en este grupo de edad. Los datos más recientes muestran que entre 9-12 % de los enfermos en los EE.UU. son pediátricos.⁽⁹⁾

La enfermedad por COVID-19 se asocia a complicaciones trombóticas en adultos, pero su incidencia en niños y adolescentes no está clara. La mayoría de los pacientes pediátricos con COVID-19 tienen una enfermedad leve, sin embargo, la coagulopatía se asocia con SIM-P,



complicación posinfecciosa de la enfermedad. En Cuba hasta el 21 de junio del 2021 se registraron 4 casos de esta afección sin fallecidos (Tabla).⁽¹⁰⁾

Tabla - Casos acumulados confirmados y defunciones por síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes que coincide cronológicamente con la COVID-19 en las Américas. Mayo 2020 a 17 de junio 2021

País/territorio	No. de casos confirmados	No. de defunciones confirmadas
Argentina	161	1
Barbados	2	1
Brasil	1,019	65
Bolivia	1	1
Canadá	110	0
Chile	314	5
Costa Rica	34	0
Colombia	8	4
Cuba	4	0
Ecuador	11	0
El Salvador	19	0
EE. UU.	4,018	36
Guadalupe	5	0
Guatemala	2	0
Guyana Francesa	2	0
Honduras	3	0
Panamá	81	2
Paraguay	95	8
Perú	3	0
República Dominicana	133	6
San Martín	2	0
Trinidad y Tobago	29	0
Total	6,056	329

Fuente: OPS: Actualización epidemiológica enfermedad por coronavirus (COVID-19) 21 de agosto de 2021.⁽¹⁰⁾

En un estudio efectuado por *Whitworth* y otros,⁽¹¹⁾ en 7 hospitales infantiles en EE. UU. para determinar la incidencia de TV en la población pediátrica afectada por COVID-19, el análisis



multivariado identifica una asociación significativa entre la edad ≥ 12 años, el cáncer como comorbilidad, la presencia de catéter venoso central y de SIM-P, ventilación mecánica con altos parámetros ventilatorios y valores del dímero D 5 veces mayor que su concentración normal.

En España, *Fernández*⁽⁶⁾ cita una incidencia de TV de 1,2 % en niños con COVID-19 frente a 0,13 %-0,55 % de niños sin esta infección, una edad promedio de 5 años y predominio en varones, mientras que *Mitchel*⁽¹²⁾ declara cifras que alcanzan 26 %, sin predominio del sexo, la mayoría con 12 años (44 %) y señala como factor de riesgo la utilización de parámetros elevados durante la ventilación mecánica.

Etiopatogenia

La lesión principal de la enfermedad COVID-19 es la infección de las células del aparato respiratorio por el virus SARS-COV-2, que ocasiona una insuficiencia de este sistema, originada como respuesta exagerada a la presencia de sustancias proinflamatorias, trastorno denominado en su conjunto como “tormenta de citocinas”, aunque para *Leisman*⁽¹³⁾ no existe evidencia de que en la COVID-19 se genere este fenómeno.

La insuficiencia respiratoria produce hipoxemia aguda, que se genera por una alteración en la relación ventilación/perfusión (V/ Q) con el consiguiente aumento de la derivación sanguínea intrapulmonar o *shunt*, sin embargo, el mecanismo exacto de este trastorno permanece poco claro, y hay certezas de que, en su fisiopatología, está presente la trombosis microvascular, originada previamente por una inflamación de las estructuras endoteliales.⁽¹⁴⁾

El SARS-CoV-2 posee numerosas glicoproteínas de pico (S) que sobresalen de la superficie viral y le dan un aspecto de corona. Esta organización permite que el virus interactúe con su receptor de células diana, convertidor de angiotensina enzima 2 (ACE2), y entre en la célula a través de un proceso de endocitosis, libere ácido ribonucleico, se replique utilizando la maquinaria celular, y al final se excrete mediante la exocitosis. La entrada celular se ve facilitada por la escisión proteolítica de ACE-2 ocasionada por una sustancia denominada serina proteasa-2 transmembrana.⁽¹⁵⁾



La poca presencia de estos receptores en el tejido pulmonar en la población pediátrica, unido a una menor cantidad de factores de riesgo como el tabaquismo, entre otras, podría explicar una frecuencia disminuida del cuadro respiratorio en niños.^(15,16)

Por otro lado, conviene señalar que los receptores ACE2 también se expresan en otros importantes grupos celulares, presentes en toda la economía, entre los que se destacan las membranas apicales del epitelio de la mucosa nasal, oral, nasofaríngea y orofaríngea, el epitelio alveolar, las células endoteliales de los vasos sanguíneos y el corazón, los túbulos renales, así como los enterocitos en el intestino delgado, por lo cual algún órgano o sistema pudiera encontrarse afectado en mayor o menor grado.

El endotelio vascular adquiere en los últimos años y en particular en la última década, un papel determinante en varios eventos esenciales de la hemostasia y la trombosis. La regulación de estos procesos se efectúa por la presencia en la pared vascular de diversas sustancias con actividad tanto trombótica como antitrombótica; entre las primeras se encuentra el factor hístico, una proteína de membrana que se une y activa al factor VII (FVII) cuyo incremento aumenta el riesgo de trombosis arterial.⁽¹⁷⁾

El factor de *von Willebrand* (FvW) participa en la adhesión plaquetaria y en la coagulación sanguínea como transportador y estabilizador del factor VIII (FVIII) con tendencia trombótica. El inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1), cuyo aumento se observa en la enfermedad trombótica, así como la liberación de adenosina- difosfato (ADP), serotonina, colágeno y otros, son elementos que estimulan la agregación plaquetaria.⁽¹⁷⁾

La actividad antitrombótica del endotelio vascular está relacionada con diversos componentes como son la trombomodulina, que participa en la activación de la proteína C por la trombina, la antitrombina III y la proteína S, el activador hístico del plasminógeno (t-PA) y el óxido nítrico, potente vasodilatador que activa el monofosfato de guinidina cíclico (GMPc), y este a su vez al adenosín monofosfato cíclico (AMPc); juntos inhiben la agregación plaquetaria. Su disfunción desplaza este equilibrio hacia la formación de trombos.⁽¹⁷⁾



El proceso denominado “inmuntrombosis” es un mecanismo complejo mediante el cual una combinación de reacciones producen inflamación que conducen a la formación de coágulos sanguíneos, y estos a su vez, inducen la persistencia del estado inflamatorio.

En las etapas iniciales de la infección, las estructuras virales a través de los “patrones moleculares asociados a patógenos” y a “daños” (PAMS y DAMS), respectivamente, son reconocidos por los receptores de reconocimiento de patrones (RRP). En el caso específico del SARS-CoV-2, este reconocimiento ocurre mediante los receptores tipo toll 3 y 4 (TLR3 y TLR4) cuyo trabajo sinérgico parece tener un papel importante en la inmunopatogenia de la enfermedad.⁽¹⁸⁾

Estos patrones estimularán las células asesinas naturales, macrófagos y células T, las que además de accionar el factor de necrosis tumoral, también activan posteriormente citocinas proinflamatorias que promueven la liberación de ácido desoxirribonucleico nuclear contenidos en los neutrófilos, para formar los denominados “neutrófilos trampas extracelulares” que contribuyen tanto a atrapar patógenos como a formar trombos. Esta última situación se convierte en un círculo vicioso de inflamación y trombosis mediada por inflamación.⁽¹⁷⁾

En resumen, la presencia de un virus puede generar un endotelio disfuncional, el cual se vuelve proadhesivo y procoagulante, y causar una endotelitis con acumulación de células inflamatorias y muerte celular creciente, lo que conlleva a un deterioro de la función microcirculatoria en diferentes lechos vasculares y su consecuente efectos clínicos.^(14,19)

Otros autores señalan un papel secundario de los componentes antes citados, en mantener la homeostasis de la microvasculatura y adjudican a sustancias como el FvW y su proteasa el componente ADAMTS-13, como elementos importantes en la protección de la integridad vascular, todos ellos alterados en la infección por SARS-CoV-2.⁽²⁰⁾

Por último, *Magro* y otros,⁽²¹⁾ sostienen que la activación generalizada del complemento en los pacientes graves, destruye la microvasculatura y exagera la trombosis concurrente, lo cual determina una disfunción orgánica que lleva a la TV, esta situación no es común en el entorno pediátrico, pero sí se observa en enfermos con COVID-19 y SIM-P, estado muy semejante a lo descrito en la enfermedad de *Kawasaki*.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas de la TV estarán en dependencia del órgano afectado y muchas veces se superponen a las derivadas del proceso infeccioso viral ocasionado por el SARS-CoV-2, lo que hace difícil en ocasiones su diferenciación, salvo que ocurra en sitios donde existen factores particulares contribuyentes, como es la inserción de líneas venosa centrales en las extremidades o un aumento de su volumen, asociadas a cambios de coloración, indica sospechar de la presencia de esta complicación.

Respecto a las TV originadas en el sistema nerviosos central, la cefalea persistente acompañada de dificultad para hablar, convulsiones, debilidad en los miembros asociada a trastornos de la conciencia, alertan sobre su presencia, que se comprueba mediante estudios de resonancia magnética.⁽²²⁾

En la actualidad se conoce que los infartos cerebrales en la población pediátrica, se deben a la respuesta inflamatoria inducida por la infección viral con disfunción del endotelio, expresión que promueve la activación de la coagulación y la posible formación de trombos e hiperfibrinólisis.^(22,23)

La TV pulmonar constituye un reto a diagnosticar sobre todo en pacientes que en algún momento necesiten soporte ventilatorio, pues en los enfermos con COVID-19 y pronóstico crítico, puede estar acompañando a esta enfermedad durante su evolución, donde la expresión clínica se superpone como parte de su etiopatogenia. En esta condición, los exámenes complementarios pueden precisar con mayor exactitud la presencia de este trastorno.

En relación con el tromboembolismo pulmonar *Chima*⁽²⁴⁾ comenta que esta eventualidad, solo se ha informado en el contexto del SIM-P.

Los antecedentes y los factores de riesgo descritos en publicaciones, deben tenerse en cuenta, entre ellos, sobresalen la edad ≥ 12 años, la ventilación mecánica, las comorbilidades como obesidad, la presencia de cáncer, valores de dímero D con 5 veces su concentración normal, así como mayor estadía en la unidad de cuidados intensivos.⁽¹¹⁾



Análisis de laboratorio

Los análisis de laboratorio que confirman las alteraciones de los mecanismos de coagulación, deben realizarse para confirmar el diagnóstico de posible TV en los pacientes con COVID-19 y recordar que esta enfermedad puede a su vez, mediante el proceso infeccioso que desencadena, alterar algunos de estos complementarios, sin que necesariamente exista una TV, lo cual complica su diagnóstico correcto. Estos análisis son:

- Dímeros D (DD). Se trata de uno de los productos solubles de degradación de la fibrina. En general indica la activación de la cascada de la coagulación y de los mecanismos de fibrinólisis. Es muy sensible pero poco específico, presenta un alto valor predictivo negativo (si es normal permite descartar con gran seguridad enfermedad tromboembólica venosa en un paciente con baja probabilidad clínica.⁽²⁰⁾ Se eleva en trombosis venosas o arteriales y en la coagulación intravascular diseminada (CID), pero también en sepsis, embarazo, insuficiencia renal, procesos inflamatorios, posoperatorios y neoplasias.⁽²⁵⁾ Este aumento se utiliza como un marcador de precisión para el diagnóstico y pronóstico de casos con SIM-P⁽³⁾ y en la progresión de síndrome de activación de macrófagos.⁽²⁰⁾
 - El tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa). Son las pruebas que generalmente se utilizan como escrutinio para evaluar la mayoría de los factores de la coagulación.⁽¹⁴⁾ Estas proteínas involucradas en la vía intrínseca de la coagulación se evalúan por el TTPa mientras que el TP evalúa la vía extrínseca; ambos coinciden en factores de la vía común y su prolongación en el tiempo se asocia a un aumento de la coagulación y peor pronóstico en enfermos con TV, no obstante, algunos autores declaran que en estas circunstancias, encuentran valores normales de estos indicadores.⁽¹⁴⁾
 - Factor de *von Willebrand* (vWF). Su función primaria consiste en unirse a otras proteínas, sobre todo al factor VIII, es importante en la adhesión de las plaquetas al tejido conectivo
-

subendotelial, en la producción de heridas se une a otros receptores de las plaquetas que se activan al inicio de la coagulación. Algunos autores lo consideran como un marcador de lesión endotelial y predictor de gravedad.^(17, 26)

- ADAMTS13. Acrónimo de *adisintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif no.13*. Proteína que produce la degradación biológica de vWF. Debe de existir un equilibrio entre vWF/ ADAMTS13 para mantener la hemostasia. En condiciones inflamatorias el primero se eleva y la actividad del segundo se encuentra reducida.⁽²⁰⁾ condición previa a la producción de TV.
- -Cuantificación de los factores de la coagulación: Principalmente alterados por su consumo en las coagulopatías.
- -Fibrinógeno. Mide la cantidad de fibrina generada al añadir trombina al plasma del paciente. Las concentraciones normales oscilan entre 150-400 mg/dL y disminuyen en la CID, enfermedad hepática avanzada, y en la trombosis vascular.⁽¹⁷⁾

Tratamiento

En la actualidad no existen recomendaciones estandarizadas para la profilaxis farmacológica de TV en pacientes pediátricos diagnosticados con COVID-19. En EE. UU. un grupo de hospitales infantiles implementa algoritmos para el empleo de anticoagulantes, En la actualidad no existen recomendaciones ajustadas para la profilaxis farmacológica de TV en pacientes pediátricos diagnosticados con COVID-19.⁽²⁷⁾

Anedda y otros,⁽⁹⁾ recomiendan que los pacientes con COVID-19 moderado que necesiten hospitalización, deben recibir terapia de anticoagulantes con heparina de bajo peso molecular en dosis profiláctica. En pacientes críticamente enfermos, se recomiendan dosis terapéutica y aconsejan otros estudios para evaluar mejor la seguridad y eficacia de este medicamento.

Por otro lado *Al-Ghafry*,⁽²⁸⁾ comenta que la Sociedad Estadounidense de Hematología y la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia, publican recomendaciones para el empleo de anticoagulantes en pacientes sintomáticos hospitalizados adultos con SARS-CoV-2. Las



sugerencias se extrapolan en gran medida a la población pediátrica, sin embargo, existe la necesidad de herramientas de evaluación de riesgos, para guiar la toma de decisiones clínicas sobre el uso de la profilaxis con anticoagulantes con en ese grupo de edad.

Borrello⁽³⁾ comunica que contrariamente a las indicaciones de los adultos, la profilaxis con anticoagulantes en pediatría es injustificada, y que solo los valores elevados de DD, no deben tenerse en cuenta, dado su mero papel como marcador de la respuesta de fase aguda en los niños, y comenta una tasa de sangrado entre 2-3 % en una cohorte de pacientes hospitalizados con COVID-19, donde más del 30 %, recibió algún tipo de anticoagulante, por lo que sugiere evaluar los posibles factores de riesgo protrombótico concurrentes.

Dado los disímiles planteamientos anteriores, hasta el presente no se han unificado los criterios terapéuticos para realizar tratamiento anticoagulante, por lo que se recomienda adoptar estos de acuerdo con los protocolos emitidos por los grupos de expertos en cada país.⁽¹¹⁾

Conclusiones

Existe escasa información sobre la TV en pediatría, no obstante, puede presentarse con relativa frecuencia en pacientes afectados con COVID-19, en cifras que varían entre 1,2 y 26 % originado por la presencia de un proceso inflamatorio en el endotelio y alteraciones de la integridad de las estructuras microvasculares que conlleva a la formación de trombos pulmonares, y así como en el resto de órganos y sistemas. Existen factores de riesgos entre los que se han identificado con mayor frecuencia presencia del SIM-P, edad ≥ 12 años, ventilación mecánica, abordaje venoso profundo, comorbilidades como obesidad y cáncer. El diagnóstico de esta complicación debe sustentarse en complementarios de laboratorio específicos que revelan coagulopatías en especial el DD que, aunque no es específico, su normalidad descarta esta complicación. El tratamiento con anticoagulantes aún no se encuentra estandarizado en pediatría y su uso dependerá de los protocolos indicados de acuerdo con las características de evolución clínica de la pandemia y resultados de las investigaciones sobre la enfermedad en cada país.



Referencias bibliográficas

1. Aguilera D, Murias S, Garde A, Soriano A, Pareja M, Otheo E, *et al.* Prevalence of thrombotic complications in children with SARS-CoV-2. *Arch Dis Child.* 2021;1-4. DOI: [10.1136/archdischild-2020-321351](https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-321351)
2. WHO. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID 19 scientific brief. 2020 [acceso 05/06/2021]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332095/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Multisystem_Syndrome_Children-2020.1-eng.pdf
3. Borrello G, Giraudo I, Bondone C, Denina M, Garazzino S, Linari C, *et al.* SARS-CoV-2–associated coagulopathy and thromboembolism prophylaxis in children: A single-center observational study. *J Thromb Haemost.* 2021 [acceso 05/06/2021];19(2):522-30. Disponible en <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/jth.15216>
4. OMS/OPS. Actualización epidemiológica: Enfermedad por Coronavirus (COVID-19). Washington, D. C.: OMS/OPS; 2021 [acceso 26/06/2021]. Disponible en: <https://bit.ly/35DFNcX>
5. CDC. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Atlanta: CDC; 2020 [acceso 24/06/2021]. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/pt/grc-739905>
6. Fernández J, De Souza D, Jabornisky R, Gonzalez G, Arias M, Palacio G. Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): a narrative review and the viewpoint of the Latin American Society of Pediatric Intensive Care (SLACIP) Sepsis Committee. *BMJ paediatrics open.* 2021;5(1). DOI: [10.1136/bmjpo-2020-000894](https://doi.org/10.1136/bmjpo-2020-000894)
7. Spyropoulos A, Levy J, Ageno W, Connors J, Hunt B. Scientific and standardization committee communication: clinical guidance on the diagnosis, prevention and treatment of venous



- thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 [acceso 10/06/2021];18:1859-865. Disponible en: <https://academicworks.medicine.hofstra.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=7308&context=articles>
8. Loi M. COVID-19 anticoagulation recommendations in children. *Pediatr Blood Cancer.* 2020: [acceso 15/06/2021];245-8 Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/pbc.28485>
9. Anedda L, Bianchini L, Cuzzolin L, Finco G, Fanos V, Marcialis M. What if COVID-19 affects the child: which weapons and how to use them. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021 [acceso 08/06/2021];25(8):3325-37. Disponible en: <https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/3325-3337.pdf>
10. Organización Panamericana de la Salud. Actualización epidemiológica: Enfermedad por Coronavirus (COVID-19). *Boletín.* 2021 [acceso 29/06/2021]. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/54717/EpiUpdate21August2021_spa.pdf?sequence=2&isAllowed=y
11. Whitworth H, Sartain S, Kumar R, Armstrong K, Ballester L, Betensky M, *et al.* Rate of thrombosis in children and adolescents hospitalized with COVID-19 or MIS-C. *Blood.* 2021 [acceso 15/06/2021];3-22. Disponible en: <http://www.ashpublications.org/blood/article-pdf/doi/10.1182/blood.2020010218/1806142/blood.2020010218.pdf>
12. Mitchell W, Davila J, Keenan J, Jackson J, Tal A, Morrone K, *et al.* Children and young adults hospitalized for severe COVID-19 exhibit thrombotic coagulopathy. *Authorea Preprints.* 2021 [acceso 26/06/2021]:1-7. Disponible en: https://d197for5662m48.cloudfront.net/documents/publicationstatus/57611/preprint_pdf/496869146e55d345ede0ec3102cdbaa6.pdf
13. Leisman D, Deutschman C, Legrand M. Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. *Intensiv Care Med.* 2020;46(6):1105-08. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06059-6>
-



14. Bhattacharyya R, Iyer P, Phua G, Lee J. The interplay between coagulation and inflammation pathways in COVID-19-associated respiratory failure: a narrative review. *Pulmonary Ther.* 2020 [acceso 26/06/2021]6: 215-31. DOI: <https://doi.org/10.1007/s41030-020-00126-5>
15. Dhochak N, Singhal T, Kabra S, Lodha R. Pathophysiology of COVID-19: why children fare better than adults? *Indian J Pediatr.* 2020;87:537-46. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03322-y>
16. Steinman J, Lum F, Ho P, Kaminski N, Steinman L. Reduced development of COVID-19 in children reveals molecular checkpoints gating pathogenesis illuminating potential therapeutics. *Proceed National Academy Sciences.* 2020 [acceso 19/06/2021];17(40):24620-6. Disponible en: <https://www.pnas.org/content/pnas/117/40/24620.full.pdf>
17. Matsuishi Y, Mathis B, Shimojo N, Subrina J, Okubo N, Inoue Y. Severe COVID-19 Infection Associated with Endothelial Dysfunction Induces Multiple Organ Dysfunction: A Review of Therapeutic Interventions. *Biomedicines.* 2021;9(3):279. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9030279>
18. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, *et al.* Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020 [acceso 19/06/2021];92(4):424-32. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/jmv.25685>
19. Appavu B, Deng D, Dowling M, Garg S, Mangum T, Boerwinkle V, *et al.* Arteritis and large vessel occlusive strokes in children after COVID-19 infection. *Pediatrics.* 2021;147(3). DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-023440>
20. Katneni U, Alexaki A, Hunt R, Schiller T, DiCuccio M, Buehler P, *et al.* Coagulopathy and thrombosis as a result of severe COVID-19 infection: a microvascular focus. *J Thromb Haemost.* 2020;20:1668-79. DOI: <https://doi.org/10.20944/preprints202005.0385.v2>
21. Magro C, Mulvey J, Laurence J, Sanders S, Crowson A, Grossman M, *et al.* The differing pathophysiologies that underlie COVID-19-associated perniosis and thrombotic retiform purpura: a case series. *British J Dermatol.* 2020;84(1):141-50. DOI: <https://doi.org/10.1111/bjd.19415>
-



22. Gulko E, Overby P, Ali S, Mehta H, Al-Mufti F, Gomes W. Vessel wall enhancement and focal cerebral arteriopathy in a pediatric patient with acute infarct and COVID-19 infection. *Am J Neuroradiol.* 2020;41(12):2348-50. DOI: <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A6778>
23. Bastidas H, Márquez T, García A, Luglietto D, Moreno R, de Azagra A, *et al.* Cerebral venous sinus thrombosis in a pediatric patient with COVID-19. *Neurol Clin Pract.* 2020;1-10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000899>
24. Chima M, Williams D, Thomas N, Krawiec C. COVID-19–Associated Pulmonary Embolism in Pediatric Patients. *Hosp Pediatr.* 2021;11 (6): e90-e94. Epub 2021 Mar 30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1542/hpeds.2021-005866>
25. Karim S, Islam A, Rafiq S, Laher I. The COVID-19 pandemic: disproportionate thrombotic tendency and management recommendations. *Trop Med Infect Dis.* 2021;6(1):26. DOI: <https://doi.org/10.3390/tropicalmed6010026>
26. Gu S, Tyagi T, Jain K, Gu V, Lee S, Hwa J, *et al.* Thrombocytopeny and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thrombo inflammation. *Nat Rev Cardiol.* 2020;18:194-209. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-020-00469-1>
27. Cristoforo T, McKinley G, Ambrosio P. Saddle pulmonary embolism in a pediatric patient with nephrotic syndrome and recent COVID-19 pneumonia: A case report. *Am J Emerg Med.* 2021;48:1-2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.04.014>
28. Al-Ghafry M, Aygun B, Appiah A, Vlachos A, Ostovar G, Capone C, *et al.* Are children with SARS-CoV-2 infection at high risk for thrombosis? Viscoelastic testing and coagulation profiles in a case series of pediatric patients. *Pediatric blood cancer.* 2020. [acceso 07/06/2021];67(12):e28737. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/pbc.28737>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

