

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Propuesta para el manejo de la coagulopatía asociada a COVID-19 en niños

David Ávila-Castro,¹ Guadalupe Ortiz-Torres,² Berenice Sánchez-Jara,² Teresita Valle-Cárdenas,³ Efraín Aquino-Fernández,⁴ Ana I. González-Ávila⁵ y Abraham Majluf-Cruz¹*

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad de Investigación Médica en Trombosis, Hemostasia y Aterogénesis, Ciudad de México; ²Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Hospital General, Ciudad de México; ³Secretaría de Salud, Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, Servicio de Hematología, Estado de México; ⁴Secretaría de Salud, Hospital de Especialidades Pediátricas, Servicio de Hematología, Tuxtla Gutiérrez, Chiapas; ⁵Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional 1, Servicio de Hematología, Ciudad de México. México

Resumen

La infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) se ha constituido en una pandemia con alto índice de letalidad que afecta principalmente a los adultos. La mayor parte de los pacientes adultos graves desarrolla una coagulopatía que no estaba descrita, la cual actualmente se considera la principal causa de muerte. Todo indica que un fenómeno parecido ocurre también en el niño con COVID-19. El tratamiento anticoagulante se ha convertido en uno de los fundamentos terapéuticos de esta infección; sin embargo, su establecimiento en el niño puede ser difícil ya que, hasta hace poco, no estaba considerado en la población pediátrica. La evidencia respecto al uso de anticoagulantes en COVID-19 se genera con rapidez, cambia constantemente, con frecuencia es difícil de interpretar y puede ser contradictoria. Después de una extensa revisión de la literatura publicada, se generó una propuesta que ofrece sugerencias para el tratamiento anticoagulante en la que se consideran los recursos disponibles en México.

PALABRAS CLAVE: COVID-19. Coagulopatía. Población pediátrica. Enfermedad tromboembólica venosa. Anticoagulantes.

Proposal for the management of COVID-19-associated coagulopathy in children

Abstract

SARS-CoV-2 infection (COVID-19) has become a pandemic with a high case fatality rate that mainly affects adults. Most severely ill adult patients develop a coagulopathy that was not described until recently, and which is currently considered a main cause of death. Everything indicates that a similar phenomenon also occurs in children with COVID-19. Anticoagulant treatment has become one of the therapeutic foundations for this infection; however, its implementation in children can be difficult since, until recently, it was not considered in the pediatric population. Evidence regarding the use of anticoagulants in COVID-19 is rapidly generated, changes constantly, it is often difficult to interpret, and can be contradictory. After an extensive review of the published literature, a proposal was generated that offers suggestions for anticoagulant treatment, considering available resources in Mexico.

KEY WORDS: COVID-19. Coagulopathy. Pediatric population. Venous thromboembolic disease. Anticoagulants

ntroducción

COVID-19 es una infección respiratoria aguda cuya evolución clínica puede ser fatal. Es causada por el virus SARS-CoV-2 y afecta a todos los grupos de edad; sin embargo, la evolución clínica puede ser grave o letal en pacientes adultos mayores o con comorbilidades.¹ La mortalidad asociada a coagulopatía y enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es muy alta. Los niños de todas las edades también son susceptibles de desarrollar COVID-19 y, aunque existen muchos menos casos documentados de pacientes pediátricos, no se descarta que puedan tener los mismos desenlaces y complicaciones trombóticas de los adultos.

Como posibles factores protectores para explicar la menor incidencia de contagio en los niños se pueden considerar el mayor cuidado al que están sometidos (mayor aislamiento social en este grupo etario), la coexistencia de otros virus respiratorios en la vía área que desempeñan un papel competitivo y, finalmente, el más importante: la menor expresión de receptores ACE2 en los pulmones, los cuales son necesarios para la entrada del virus a la célula y su replicación subsecuente.² Sin embargo, falta aún comprobar estos mecanismos.

La inmunosupresión aumenta la mortalidad por infecciones en todos los grupos etarios, lo cual hace suponer que los pacientes con cáncer e inmunosupresión pueden ser una población con mayor riesgo. Por otra parte, al igual que en el adulto, en los niños también se han descrito las afecciones cardiovasculares o pulmonares preexistentes, obesidad, desnutrición, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, fibrosis quística y asma como factores de mal pronóstico.³

En las observaciones iniciales realizadas en la población china se dio a conocer que los pacientes pediátricos infectados por COVID-19 tenían una media de edad al diagnóstico de siete años (rango intercuartílico de dos a 13 años), sin predominio de alguno de los sexos. En otro estudio retrospectivo, realizado también en China, en 2143 niños contagiados se observó que los síntomas se iniciaron entre los dos y 42 días posteriores al posible contagio; 90 % de los casos fue asintomático o cursó con sintomatología respiratoria o digestiva leve a moderada. Posteriormente se describió que 2 % de los niños infectados requiere tratamiento en unidades de cuidados intensivos y que la mortalidad asciende a 0.08 %.

En algunos países no se ha informado mortalidad por COVID-19 en niños, sin embargo, en China, 5.8 % de la población pediátrica desarrolló síntomas graves o críticos.⁴⁻⁷ En México, hasta el 22 de mayo se habían descrito 336 casos confirmados y 15 defunciones en el grupo de edad de cero a cuatro años; en el de cinco a nueve años, 195 casos confirmados y tres defunciones; en el de 10 a 14 años, 300 casos confirmados y tres defunciones; y en el de 15 a 19 años, 671 casos confirmados y seis defunciones. Por lo tanto, en México es imperativo disminuir la mortalidad en la población pediátrica.

Los pacientes con las formas más graves de COVID-19 presentan falla multiorgánica asociada a una coagulopatía con características no descritas con anterioridad. Existen algunos marcadores de laboratorio de mal pronóstico en los pacientes pediátricos como neutropenia, linfopenia, aumento de las enzimas hepáticas y de lactato deshidrogenasa, pero las manifestaciones que parecen constituir las más importantes son la trombocitopenia (aunque no al inicio de la enfermedad) y el aumento del dímero D. Por lo tanto, el manejo de COVID-19 se basa en el uso de antipiréticos, antivirales, inmunomoduladores, moduladores de la invasión viral, el tratamiento respiratorio y la anticoagulación. 1,5,6 Esta última se incluye en varias guías y propuestas de manejo, pero no se indica específicamente. Existen pocas sugerencias consistentes acerca del inicio intrahospitalario temprano de la tromboprofilaxis en el paciente pediátrico para disminuir el riesgo de coagulopatía y ETV, así como de los ajustes de la dosis del anticoagulante conforme la edad, el peso y los parámetros hemostáticos de los pacientes.^{1,6,8} El objetivo de este documento es sugerir una propuesta general respecto al tratamiento anticoagulante, el cual está ampliamente recomendado en el paciente con COVID-19.

Método

Para realizar este trabajo se revisaron las evidencias publicadas en los últimos meses en relación con las generalidades de COVID-19 en adultos y niños. Ya que la evidencia y la información en estos últimos es mucho menor, se hicieron algunas inferencias derivadas del conocimiento en los adultos. De cualquier manera, las sugerencias para el manejo de la coagulopatía asociada a COVID-19, la parte sustancial de esta revisión, están basadas en información recientemente publicada y en el conocimiento que ya se tenía acerca de la farmacología de los anticoagulantes.

Hallazgos anatomopatológicos pulmonares

El daño pulmonar asociado al síndrome de distrés respiratorio agudo por SARS-CoV2 descrito en autopsias de pacientes adultos se caracteriza por daño alveolar difuso con necrosis, hiperplasia de los neumocitos tipo 2, infiltración por linfocitos T, depósitos de fibrina y edema intersticial. Los hallazgos histopatológicos muestran hasta nueve veces más formación de microtrombos en la vasculatura alveolar en comparación con la infección por influenza tipo A. La microangiopatía y la oclusión alveolar son constantes observadas en estos pacientes.⁹

Parece probable que los niños tengan una patología de daño agudo pulmonar similar a la del adulto, aunque su endotelio no sufre daño de la misma magnitud. El daño agudo pulmonar asociado a COVID-19 tiene un componente tromboinflamatorio grave, caracterizado por infiltración de neutrófilos y linfocitos en trombos fibrosos, con evidencia de formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET). Es probable que múltiples vías trombóticas interactúen para generar la tromboinflamación en el daño agudo pulmonar asociado a COVID-19, incluido el daño endotelial, la activación de trombina, la activación de plaquetas, la formación de NET y la activación de la fase de contacto, las cuales ofrecen múltiples objetivos para mitigar la coagulopatía por COVID-19 y que, potencialmente, podrían disminuir la morbilidad y la mortalidad asociadas a esta infección viral.10

En un estudio se demostró la presencia de SARS-CoV-2 con un anticuerpo monoclonal contra la proteína RP3 NP, cuya expresión se reveló prominentemente en la superficie celular epitelial alveolar. Con el examen histopatológico se observó daño alveolar difuso en fase de organización, denudación de células de revestimiento alveolar, hiperplasia de neumocitos tipo II reactivos, exudados fibrinosos intraalveolares, fibrina libre intersticial e infiltrado crónico inflamatorio. En la mayoría de los focos intraalveolares se observó fibrina organizada, así como lesión epitelial en espacios alveolares y vasos sanguíneos.¹¹

Por otra parte, en autopsias de pacientes con COVID-19 se ha demostrado daño alveolar difuso y enfermedad tromboembólica venosa subclínica de los vasos de calibre pequeño, los cuales sugieren que la causa de la muerte puede ser la tromboembolia pulmonar. El análisis del tejido pulmonar de 38 necropsias realizadas en Lombardía, Italia, describió hallazgos compatibles con las fases exudativa y

proliferativa de la enfermedad alveolar difusa, en concreto, congestión capilar, destrucción de neumocitos, presencia de membrana hialina, edema intersticial, hiperplasia de neumocitos con atipia reactiva y trombos de fibrina. Estos hallazgos concuerdan con el contexto clínico de la coagulopatía que se observa en COVID-19 y por la cual la anticoagulación es una de las principales estrategias terapéuticas en esta enfermedad. Debido a que los pulmones y otros órganos de los sujetos fallecidos por COVID-19 todavía pueden contener virus vivos, se recomienda no realizar autopsias debido al riesgo de propagación viral y contagio de quienes la efectúan.

La microscopia electrónica ha revelado partículas virales dentro de las vacuolas citoplasmáticas de los neumocitos. El hallazgo principal fue la presencia de trombos de fibrina plaquetaria en las pequeñas arterias.¹²

Cuadro clínico y diagnóstico

El periodo típico de incubación va de uno a 14 días, con un promedio de tres a siete días, aunque se han descrito periodos de incubación más largos (hasta de 24 días). En la mayoría de los informes de niños se indica que el cuadro clínico suele ser leve e, incluso, algunas veces asintomático, lo cual lleva a que los niños contribuyan a la propagación de la pandemia. En la mayoría de los casos descritos en China, el niño tuvo contacto cercano con enfermos con COVID-19 o fue parte de un grupo familiar de casos.13 La edad media en la serie de niños más grande (n = 2143) fue de siete años (rango de 2 a 13 años); 1213 casos fueron varones (56.6 %). En la población pediátrica, 55 % de los casos es del sexo masculino, 55 % es asintomático o leve, 40 % muestra enfermedad de intensidad moderada, 5 % padece la forma grave y < 1 % evoluciona a la forma crítica. La mayoría de los niños que han requerido atención hospitalaria es menor de tres años. 14,15 COVID-19 es menos grave en niños, excepto en los lactantes menores de un año (10 % de los casos) y en quienes tienen condiciones subvacentes graves. La duración de los síntomas suele ser de una a dos semanas.

En el paciente sintomático, la fiebre y la tos son los síntomas más comunes, a los que pueden agregarse congestión nasal, disgeusia, anosmia, rinorrea (poco frecuente), enfermedad tipo influenza (obstrucción nasal, enrojecimiento nasal), tos seca, mialgias y fatiga; algunos pacientes pueden presentar fiebre durante el curso de su enfermedad y otros,

Infección asintomática Ausencia de síntomas y signos clínicos de la enfermedad, radiografía de tórax o TAC normales en un paciente con prueba positiva para SARS-CoV-2

Infección

 Síntomas respiratorios de vía aérea superior, así como fiebre, fatiga, mialgias, tos, dolor faríngeo, rinorrea, estornudos. Exploración física pulmonar normal. Algunos casos sin fiebre o con síntomas gastrointestinales como náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal

Infección moderada Signos clínicos de neumonía, fiebre persistente, tos seca que puede evolucionar a productiva, disnea, estertores, sin datos de dificultad respiratoria. Algunos niños pueden no tener los síntomas, pero en la TAC se pueden observar lesiones pulmonares sugestivas de neumonía por SARS-CoV-2

Infección grave Los síntomas respiratorios iniciales pueden ir acompañados de molestias gastrointestinales como diarrea. Puede haber deterioro clínico que ocurre en la primera semana de iniciados los síntomas: disnea e hipoxemia con saturación de oxígeno < 94 %

Figura 1. Presentación clínica de COVID-19 en niños.

Tabla 1. Identificación temprana de los casos críticos

1. Disnea:

2-12 años: FR > 50/minuto 1-5 años: FR > 40/minuto Mayores de 5 años: FR > 30/minuto

- 2. Fiebre persistente por 3 a 5 días
- Disminución del estado de alerta, letargo, alteración del estadio de conciencia
- Aumento anormal de enzimas miocárdicas, hepáticas y deshidrogenasa láctica
- 5. Acidosis metabólica inexplicable
- Telerradiografía de tórax en la que se observa infiltración bilateral o multilobar, derrame pleural o progresión rápida; las imágenes tomográficas son compatibles con neumonía por SARS-CoV-2
- 7. Menores de 3 meses de edad
- 8. Complicaciones extrapulmonares
- 9. Coinfección con otros virus o bacterias
- 10. Aumento del dímero D y de las interleucinas 6 y 10

FR = frecuencia respiratoria.

permanecer afebriles. Estos síntomas pueden evolucionar hasta neumonía grave. Puede haber síntomas gastrointestinales atípicos: diarrea, vómito y dolor abdominal. Los casos graves presentan disnea rápidamente progresiva, choque séptico, distrés respiratorio, falla renal, acidosis metabólica, coagulopatía y falla multiorgánica. Algunos niños presentan solo somnolencia. En los casos graves, el distrés respiratorio grave o la hipoxemia pueden aparecer durante la primera semana; algunos rápidamente manifiestan síndrome de distrés respiratorio agudo, choque séptico, acidosis metabólica refractaria, coagulopatía y falla orgánica múltiple (Tabla 1 y Figura 1). 1,5,14 El paciente pediátrico también adquiere COVID-19 grave y requiere ventilación mecánica. Los pacientes en tratamiento que afecta la respuesta inmune pueden manifestar presentaciones atípicas de COVID-19, por ejemplo, quienes reciben prednisona pueden no presentar fiebre. La mayor parte de los casos se recupera en una a dos semanas.

La población pediátrica de riesgo más alto son niños en contacto con casos graves de COVID-19, así como los niños con condiciones subyacentes graves como cardiopatías congénitas, anomalías del tracto respiratorio, desnutrición grave, anemia, inmunodeficiencia, en tratamiento inmunosupresor por tiempo prolongado o cáncer. Otros factores de riesgo predictivos de evolución a gravedad son disnea, fiebre persistente por más de tres a cinco días, estado mental alterado, aumento de las enzimas miocárdicas o hepáticas y de la deshidrogenasa láctica, acidosis metabólica inexplicable, infiltración bilateral o multilobular o derrame pleural en

Prueba confirmatoria	Estudios de gabinete	Estudios auxiliares de laboratorios
 RT-PCR para detección de SARS-CoV-2 en exudado nasofaríngeo o aspirado bronquial IgM o IgG positiva 	 Telerradiografía de tórax (imágenes de vidrio despulido, condensación) Tomografía axial computarizada de tórax Electrocardiograma* Ecocardiograma* 	 Citometría hemática Proteína C reactiva/VSG Procalcitonina EGO, urocultivo Hemocultivo PFH, albúmina, DHL Ferritina (>1000 ng/mL) Los estudios de coagulación están indicados en todos los casos moderados y graves: TP, TTPa, TT, fibrinógeno, dímero D (>3 veces su nivel basal o > 1500 ng/mL)

^{*}Se recomiendan en caso de síntomas similares a los de la enfermedad de Kawasaki o si existe antecedente de afección cardiaca o pulmonar

Figura 2. Diagnóstico paraclínico de COVID-19 en niños. RT-PCR = reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa, IgM = inmunoglobulina M, IgG = inmunoglobulina G, EGO = examen general de orina, VSG = velocidad de sedimentación globular, PFH = prueba de función hepática, DHL = deshidrogenasa láctica, TP = tiempo de protrombina, TTPa = tiempo de tromboplastina parcial activado, TT = tiempo de trombina

la telerradiografía de tórax, edad menor de tres meses, complicaciones extrapulmonares y la coinfección con otros virus o bacterias. Las manifestaciones clínicas en pacientes pediátricos se pueden clasificar de acuerdo con la gravedad del cuadro clínico (Figuras 1 y 2).^{2,16,17} Los datos clínicos compatibles con el estado grave son la presencia de síndrome de distrés respiratorio agudo, tromboembolismo (tromboembolia pulmonar o enfermedad vascular cerebral isquémica), cardiomiopatía, arritmia, choque cardiogénico, daño renal agudo y síndrome similar al de Gillian-Barré.²

Los resultados de los estudios de laboratorio son importantes. En los estadios tempranos, en la biometría hemática pueden no apreciarse cambios o solo linfopenia con trombocitopenia. Los reactantes de fase aguda están elevados: proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular. En las fases iniciales, los electrólitos séricos y las pruebas de función renal son normales, pero pueden alterarse si la enfermedad se agrava. En las pruebas de función hepática es posible encontrar elevación de alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa y creatina cinasa en 33 % de los casos. En los pacientes críticos existe aumento del dímero D y alargamiento del tiempo de protrombina y el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa). Hay aumento de la deshidrogenasa láctica, el cual tiene valor predictivo para daño pulmonar. Los niveles de procalcitonina pueden ser normales, pero su aumento sugiere coinfección bacteriana (en casos críticos). La ferritina elevada indica síndrome de tormenta de citocinas o daño orgánico múltiple. 18

Recientemente se informó de un síndrome inflamatorio multisistémico asociado a la liberación descontrolada de citocinas en menores de 21 años, el cual parece muy similar a la enfermedad de Kawasaki (enfermedad de Kawasaki atípica o síndrome de choque tóxico). 1,2,5,6 Los afectados tienen fiebre persistente, más de la mitad tiene exantemas o lesiones maculopapulares, molestias abdominales, miocardiopatía; los síntomas respiratorios son inusuales. Los hallazgos histopatológicos sugieren infección pasada reciente y que el síndrome es resultado de un estado posinflamatorio. 19,20

Diagnóstico diferencial

Es importante diferenciar COVID-19 de otras enfermedades respiratorias comunes con síntomas similares. En el diagnóstico diferencial deben distinguirse infecciones por virus influenza, parainfluenza, adenovirus, virus sincitial respiratorio, rinovirus, *Mycoplasma pneumoniae*, neumonía bacteriana o por clamidia. Algunas pruebas de laboratorio y gabinete útiles para el diagnóstico se muestran en la Tabla 2.^{15,21}

Tratamiento

El tratamiento suele ser sintomático: 10 a 15 mg/kg de paracetamol, oxigenoterapia, terapia antiviral

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de COVID-19

Síntomas	Coronavirus	Resfriado	Influenza	Alergia estacional
Fiebre	Común	Rara	Común	Algunas veces
Fatiga	Algunas veces	Algunas veces	Algunas veces	Común
Tos	Común (usualmente seca)	Moderada	Común (usualmente seca)	Común
Rinorrea	No	Común	No	Común
Dolencias	Ocasionales	Común	Común	No
Enrojecimiento nasal	Raro	Común	Ocasional	Común
Garganta irritada	Ocasional	Común	Ocasional	No
Diarrea	Rara	No	Ocasional en niños	No
Cefalea	Ocasional	Rara	Común	Ocasional
Dificultad respiratoria	En casos moderados y graves	Rara	Rara	Ocasional

Tabla 3. Recomendaciones para anticoagulación en niños con COVID-19

Indicación para dosis profilácticas	Indicación para dosis terapéuticas		
 Todo paciente con COVID-19 grave que ingresa a una unidad de cuidados intensivos 	 Cuadro sugestivo de síndrome de choque tóxico o síndrome inflamatorio multisistémico asociado con COVID-19 		
 Cuadro clínico similar a la enfermedad de Kawasaki, en el que se documente afección cardiaca 	 Evidencia por estudio de imagen de ETV (TVP o TEP) o trombosis arterial, microangiopatía o trombosis asociada con catéter central 		
 Trombofilia hereditaria o adquirida 	 Miocardiopatía, valvulopatía, prótesis valvulares 		
- Obesidad	 Se sugiere continuar la anticoagulación en los pacientes que la recibían antes de la infección, pero ahora de manera parenteral 		
	- Falla multiorgánica		
	- Coagulación intravascular diseminada		
	- Otras: PCR > 15, dímero-D > 1500 ng/mL o elevación de cuatro veces su nivel basal en ausencia de otro hallazgo, IL-6 > 40, ferritina > 1000, linfopenia < 800 células/µL		

ETV = enfermedad tromboembólica venosa, TVP = trombosis venosa profunda, TEP = tromboembolia pulmonar, PCR = proteína C reactiva.

(remdesivir) anticuerpos monoclonales (toculizumab) y otros medicamentos como glucocorticoides o inmunoglobulina intravenosa. 1.5,14 Los niños con

neutropenia febril y sospecha de COVID-19 constituyen casos especiales, que deben ser evaluados en la sala de urgencias para administrarles inmediatamente antibióticos de amplio espectro. En las salas de oncología se deben designar cubículos específicos para pacientes con sospecha de COVID-19, en quienes deben seguirse todas las precauciones establecidas para el manejo de enfermedades infecciosas y las específicas para ese grupo de pacientes.^{22,23}

La ETV tiene una incidencia baja en niños. Cuando ocurre, generalmente afecta a pacientes hospitalizados con factores de riesgo de trombosis (infección grave, inflamación, deshidratación, eventos quirúrgicos, politraumatismo, inmovilidad, uso de accesos vasculares y trombofilia hereditaria o adquirida).1 Se recomienda que en cada hospital se disponga de algoritmos de prevención o contención de la coagulopatía y la ETV y se evalúen los factores de riesgo trombótico de cada paciente.6 Debido a que se trata de un nuevo padecimiento, la información relacionada está sujeta a actualización constante a medida que avanza el conocimiento. El presente documento resume, al día de su redacción, la evidencia para orientar sobre el uso de anticoagulación en niños con COVID-19.24-29 Algunas recomendaciones son extrapoladas de los adultos,30 si bien el tratamiento anticoagulante en neonatos y niños difiere debido a variaciones hemostáticas que afectan la fisiopatología de la trombosis y la respuesta a antitrombóticos por diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas 31,32 (Tablas 3 a 5).

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) son los anticoagulantes de elección en pediatría, tanto

Tabla 4. Recomendaciones para la anticoagulación con enoxaparina en niños y COVID-19

Medicamento	Edad	Peso	Dosis terapéuticas	Dosis profilácticas
Enoxaparina	< 2 meses	NA	1.5 UI/kg/ dosis/12 hora	0.75 UI/ kg/12 horas
	> 2 meses		1 UI/kg/ dosis/12 hora	0.5 UI/ kg/12 horas

NA = no aplica.

Se requiere ajustar la dosis a 0.25 mg/kg/12 hora si hay afección renal con depuración de creatinina < 30 mL/minuto.

Tabla 5. Recomendaciones para la anticoagulación con heparina no fraccionada (HNF)

Dosis de carga	Dosis de mantenimiento inicial		
75-100 UI/kg, intravenosa en 10 minutos	 Menores de 1 año: 28 Ul/kg/hora Mayores de 1 año: 20 Ul/kg/hora Mayores de 18 años: 18 U/kg/hora 		

Determinar la actividad del TTPa 4 horas después de iniciar la dosis de carga y ajustar la dosis según el nomograma siguiente para mantener el TTPa entre 60 y 85 segundos o 1.5 a 2.5 veces el valor del testigo del TTPa

TTPa (s)	Bolo (UI/kg)	Suspender	Cambio (UI/kg/h)	Repetir TTPa
< 50	50	0	+ 20 %	4 horas
50-59	0	0	20 %	4 horas
60-85	0	0	0	4 horas
85-95	0	0	-10 %	24 horas
96-120	0	30 minutos	-10 %	4 horas
> 120	0	60 minutos	-15 %	4 horas

Se recomienda preparar la infusión de mantenimiento de HNF a las siguientes concentraciones:

- Niños < 10 kg: 80 UI/mL
- Niños > 10 kg; 40 UI/mL

Se recomienda preparar la perfusion de mantenimiento de heparina conforme las siguientes concentraciones:

- Niños < 10 kg: 80 UI/mL
- Niños > 10 kg: 40 UI/mL

para la profilaxis como para el tratamiento de la ETV. Sus ventajas incluyen la menor frecuencia de monitoreo (importante en pacientes con accesos venosos escasos o complicados), ausencia de interferencia con otros medicamentos o con la dieta y riesgo bajo de trombocitopenia inducida por heparina y osteoporosis.³¹ El seguimiento del efecto de las HBPM se realiza midiendo la actividad antifactor X activado (anti-FXa); sin embargo, no es fácil acceder a este

estudio. Si se requiere un procedimiento invasivo se recomienda suspender dos dosis de HBPM antes de la intervención, incluso antes de una punción lumbar. Si se cuantifica el nivel del anti-FXa, el estudio se solicita entre las seis y 24 horas después de iniciar la HBPM, cuya dosis se ajusta de acuerdo con el resultado. Una vez alcanzado el nivel deseado, la prueba se puede repetir cada semana.³¹

Si se prescribe terapia de anticoagulación profiláctica, se sugiere usarla hasta que el paciente sea egresado de la unidad de terapia intensiva, es decir, una vez que esté hemodinámicamente estable y sin afectación hemostática. 1.5.6 El periodo de anticoagulación recomendado es de siete días. Si la anticoagulación es terapéutica, el periodo de anticoagulación oscila entre tres y seis meses, según el evento subyacente que provocó la trombosis o hasta la resolución del estado de hipercoagulabilidad. Se puede cambiar a anticoagulación oral cuando el paciente se encuentre clínicamente estable, fuera de gravedad y la vía oral esté reestablecida.

Debe recordarse que en los niños solo están recomendados los antagonistas de la vitamina K (AVK) y que, para el control adecuado se debe hacer el seguimiento con la razón internacional normalizada (INR, international normalized ratio). El tratamiento con AVK es individualizado y no se sugiere en pacientes de menos de un mes de edad. En menores de un año se requieren dosis mayores y ajustes frecuentes, debido a la alimentación y a la menor generación de trombina endógena en comparación con el adulto. Se recomienda que los niños que reciban AVK mantengan un INR entre 2 y 3 en todas las indicaciones.31 Aun cuando se recomiendan los AVK, será necesario valorar si su uso en COVID-19 es seguro y si, conforme la fisiopatología del fenómeno tromboinflamatorio asociado a la infección, pudieran tener realmente alguna función benéfica.10 Con base en los resultados de un estudio reciente es factible considerar el uso de rivaroxabán para la anticoagulación crónica después de suspender la anticoagulación con enoxaparina.²⁹

Conclusiones

Las sugerencias que ofrecemos en este documento no abordan el problema de la trombosis arterial ya que, indiscutiblemente, su impacto es mucho menor en el momento actual. Por supuesto no son definitivas, ya que la información cambia semana a semana; por ello, el médico pediatra debe mantenerse actualizado en todo momento acerca de este problema. La propuesta que se presenta fue elaborada tomando en consideración los anticoagulantes disponibles en México y sus indicaciones pediátricas (Anexo 1). Como toda guía, es solo una compilación de las sugerencias publicadas en la literatura y, por lo tanto, de ningún modo sustituye el juicio clínico, la experiencia médica y las decisiones que se tomen al lado del paciente considerando sus necesidades individuales y los recursos con los cuales se dispone.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

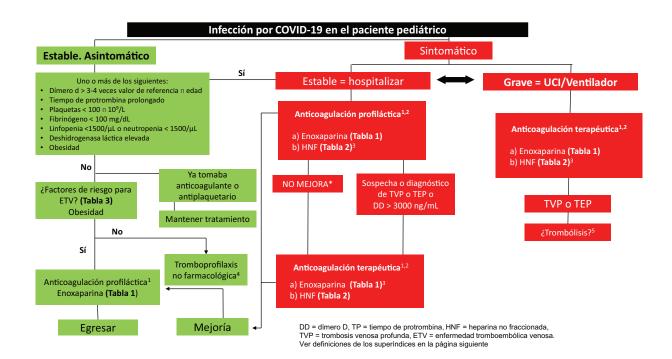
Bibliografía

- Hennon TR, Penque MD, Hicar MD, Abdul-Aziz R, Alibrahim OS, Gómez-Duarte OG, et. al. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. Prog Ped Cardiol. 2020:1-5.
- Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. J Emerg Med. 2020;58:712-713.
- Sinha IP, Harwood R, Semple M, Hawcutt DB, Thursfield R, Narayan O, et. al. COVID-19 infection in children. Lancet Respir Med. 2020;8:446-447.
- Zhang L, Zhu F, Xie L, Wang C, Wang J, Chen R, et. al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. Ann Oncol. 2020;31:894-901.
- Liguoro I, Pilotto C, Bonannil M, Ferrari ME, Pusiol A, Nocerino A, et. al. SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. Eur J Pediatr. 2020;1:1-8.
- National Institutes of Health [En línea]. EE. UU.: Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Treatment guidelines; 2020.
- Zheng F, Liao C, Fan QH, Chen HB, Zhao XG, Xie ZG, et. al. Clinical characteristics of children with coronavirus disease 2019 in Hubei, China. Curr Med Sci. 2020;40:1-6.
- He Y, Lin Z, Tang D, Yang Y, Wang T, Yang M. Strategic plan for management of COVID-19 in pediatric hematology and oncology departments. Lancet Hematol. 2020;7:359-362.

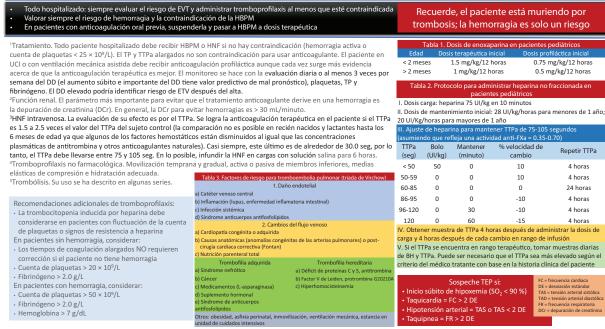
- Ackermann M, Verleden S, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et. al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. N Engl J Med. 2020;1:1-9.
- Mitchell WB. Thromboinflammation in COVID-19 acute lung injury. Paed Resp Rev. 2020. DOI: 10.1016/j.prrv.2020.06.004
- Zhang H, Zhou P, Wei Y, Yue H, Wang Y, Hu M, et. al. Histophatologic changes and SARS-COV-2 inmunostaining in the lung of patients with Covid-19. Ann Intern Med 2020;172:629-632.
- Zhe X, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L Zhang C, et. al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med. 2020;8:420-422.
- Chan JF, Yuan S, Kok KH, Kai-Wang To K, Chu H, Yang J, et al. A familiar cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: A study of a family cluster. Lancet. 2020;395:514-523.
- Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, Bruno R, Perlini S, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review. JAMA Pediatr. 2020. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.1467
- Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 infection in children. N Engl J Med. 2020;382:1663-1665.
- Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: An observational cohort study. Lancet Infect Dis. 2020;20:689-696.
- Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, Tong S. Epidemiology of COVID-19 among children in China. Pediatrics. 2020;145:e20200702.
- She J, Liu L, Liu W. COVID-19 epidemic: disease characteristics in children. J Med Virol. 2020;92:747-754.
- Jones VG, Mills M, Suarez D, Hogan CA, Yeh D, Segal JB, et. al. COVID-19 and Kawasaki disease: novel virus and novel case. Hosp Pediatr. 2020;10:537-540.
- Riphagen S, Gómez X, González-Martínez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. Lancet. 2020;395:1607-1608.
- Pavone P, Giallongo A, La Rocca G, Ceccarelli M., Nunnari G. Recent COVID-19 outbreak: effect in childhood. Infect Dis Trop Med. 2020;6:1-4.
- Choi SH, Kim HW, Kang JM, Kim DH, Cho EY. Epidemiology and clinical features of coronavirus disease 2019 in children. Clin Exp Pediatr. 2020:63:125-132.
- Maharaj AR, Wu H, Hornik C, Balevic SJ, Hornik CD, Smith B, et al. Simulated assessment of pharmacokinetically guided dosing for investigational treatments of pediatric patients with coronavirus disease 2019. JAMA Pediatr. 2020. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.2422
- Mon EY, Mandelia Y. Managing COVID-19 infection in pediatric patients. Clev Clin J Med. 2020;1:1-3.
- Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus infections in children including COVID-19. Pediatr Infect Dis J. 2000;39:355-368.
- Wang L, Shi Y, Xiao T, Fu J, Feng X, Mu D, et. al. Chinese expert consensus on the perinatal and neonatal management for the prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection. Ann Transl Med. 2020;8:47.
- Carvalho AP, Carlotti P, de Carvalho WB, Johnston C, Souza Rodriguez I, Figueiredo Delgado A. Covid-19 diagnostic and management protocol for pediatric patients. Clinics. 2020;75:1-5.
- Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th Ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141:e737S-e801S.
- Male C, Lensing ÁWA, Palumbo JS, Kumar R, Nurmeevl, Hege K, et. al. Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: A randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2020;7:e18-e27.
- Barrett CD, Moore HB, Yaffe MB, Moore EE. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. J Thromb Haemost. 2020;18:1023-1026.
- Altuna D, Bonduel M. Tromboembolismo venoso en pediatría. En: Colorio C, Giumelli C, Forastiero R, Penchasky D, Sánchez-Luceros A, editores. Manejo práctico del tromboembolismo venoso. Argentina: Grupo Cooperativo Argentino de Hemostasia y Trombosis. Disponible en: http://www.grupocaht.com/tev2/
- Manco-Johnson MJ, Grabowski EF, Hellgreen M, Kemahli AS, Massicotte MP, Munteanet W, et al. Recommendations for tPA thrombolysis in children. On behalf of the Scientific Subcommittee on Perinatal and Pediatric Thrombosis of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis. Thromb Haemost. 2002;88:157-158.

Anexo 1.

Propuesta de manejo de la coagulopatía y la enfermedad tromboembólica venosa asociadas a COVID-19 en niños



Recomendaciones para la tromboprofilaxis en pacientes pediátricos con COVID-19



Recomendaciones para el manejo de la hemorragia asociada a tromboprofilaxis en COVID-19

ABC para el abordaje de la hemorragia

A) Analizar: checar signos vitales, analizar funciones renal y hepática, tratamiento concomitante, hidratación del paciente, estudios de laboratorio

B) Buscar: Sitio y magnitud de la hemorragia (la hemorragia es mayor o no mayor)

C) Controlar

- Tratamiento estándar para el control de la hemorragia
 - · Considere el tratamiento sintomático adecuado
 - · Compresión mecánica, siempre que sea posible
 - · Corregir la hipovolemia con reposición de líquido o apoyo hemodinámico, o ambos
 - · Corregir acidosis, hipoxia e hipotermia
 - · Revalorar la función renal; si la depuración de creatinina es < 30 mL/minuto, revisar y ajustar las dosis de la heparina
 - Transfusión de productos o componentes sanguíneos en pacientes con hemorragia
 - $\bullet \ \ \text{Si la hemoglobina es} < 7 \ \text{g/dL, transfundir concentrado eritrocitario (10 \ \text{mL/kg/dosis)}} \ \text{y posteriormente revalorar}$
 - Si la cuenta de plaquetas es < 20 x 109/L, transfundir concentrados plaquetarios (4 CP/m² o 1 CP/10 kg) y revalorar
 - · Si los tiempos de coagulación son prolongados, administrar plasma fresco congelado (10mL/kg/dosis) y revalorar
 - Si el nivel de fibrinógeno es < 100 mg/mL transfundir crioprecipitados (1U (bolsa)/10 kg/dosis) y revalorar
 - · Ácido tranexámico: usar solo si no hay contraindicación. No indicado en presencia de coagulación intravascular diseminada
 - · rFVIIa: no recomendado

BIBLIOGRAFÍA

- Ye Mon E, Mandelia Y. Managing COVID-19 linfection in pediatric patients. Clev Clin J Med. 2020 May:1-3.
- Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus infections in children including Covid-19. PIDJ. 2020;39:355.
- Wang L, Shi Y, Xiao T, et al. Chinese expert consensus on the perinatal and neonatal management for the prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection. Ann Transl Med.
- She J. Liu L. Liu W. Covid-19 epidemic: Disease characteristics in children. ORCID. 2020: doi:10.1002/imv.25807.
- Carvalho Panzeri Carlotti AP, et. al. Covid-19 diagnostic and management protocol for pediatric patients. Clinics. 2020;75: e1894.
- Monagle P, et. al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. Chest. 2012:141; e7375.

 Male C, Chan AKC, Goldenberg NA, et al. Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Haematol 2019. doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30219.