

**Invest. Medicoquir 2021;13 (2)**

**ISSN: 1995-9427, RNPS: 2162**

## **REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

### ***Estrategias de tromboprofilaxis y anticoagulación en pacientes pediátricos con COVID-19***

### ***Thromboprophylaxis and anticoagulation strategies in pediatric patients with COVID-19***

Mairaly Porta Díaz,<sup>1</sup> Alena Salvato Dueñas,<sup>1</sup> Laura Alvaré Alvaré,<sup>1</sup> Martha Melo Victores,<sup>1</sup> Dolores Lobato Pastrana,<sup>1</sup> Ivette González Concepción<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana. Cuba

## **RESUMEN**

La enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19) es una enfermedad emergente de interés global. La fisiopatología, el espectro clínico y las complicaciones de la COVID-19 no están completamente descritas, entre las complicaciones se destaca la coagulopatía con fenotipo protrombótico asociada con mal pronóstico. A pesar que existen trabajos publicados se mantiene la controversia en cuanto al beneficio de la anticoagulación profiláctica o terapéutica e identificar dentro de la población pediátrica qué conductas, hasta la fecha, son las más adecuadas para el tratamiento con anticoagulación y que criterios debemos tener presente según la evidencia actual en la literatura. Se realizó una revisión bibliográfica en la que se consultaron como fuentes de información las disponibles en el Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas (Infomed) de Cuba. Se utilizaron los buscadores Bing y Google Scholar. Se realizó una búsqueda de artículos nacionales e internacionales en bases de datos como Pubmed/ Medline,

SciELO y otras revistas de libre acceso. La infección COVID-19 induce un estado protrombótico, secundario a la respuesta hiperinflamatoria del organismo y a la hipoxia, que puede predisponer a una incidencia aumentada de eventos tromboticos venosos, Estos eventos están poco descritos en la evolución del paciente pediátrico. Se ha observado una relación proporcional entre los valores de Dímero D (DD) y la gravedad del paciente. La evaluación del paciente pediátrico debe ser clínica y humoral, con un seguimiento estrecho, para individualizar la conducta, ya sea con tratamiento tromboproláctico o terapéutico, siempre evaluando la relación riesgo/beneficio de su uso.

**Palabras clave:** Covid-19, tromboembolismo, anticoagulación, edad pediátrica.

## **ABSTRACT**

SARS-CoV-2 (COVID-19) disease is an emerging disease of global concern. The pathophysiology, spectrum of manifestations and complications have not been fully described, among which coagulopathy with a prothrombotic phenotype associated with a poor prognosis stands out. Despite the fact that there are published works, the controversy remains regarding the benefit of prophylactic or therapeutic anticoagulation. That is why this review aims to identify which behaviors to date are the most appropriate for anticoagulation treatment and which criteria we must bear in mind according to the current evidence in the literature. Covid-19 is a disease of which much is still unknown, and in pediatric ages this ignorance increases even more, so the study of clinical and laboratory indicators are elements that can help prevent thromboembolic complications and to the treatment of the same in case they appear.

**Keywords:** Covid-19, thromboembolism, anticoagulation, pediatric age, SARS-CoV-2.

## INTRODUCCIÓN

La familia Coronaviridae, perteneciente al orden Nidovirales, contiene dos subfamilias, Coronavirinae y Torovirinae. Los coronavirus son un grupo amplio de virus que infectan a mamíferos y aves y producen una amplia variedad de enfermedades.<sup>1, 2</sup> Son virus ARN, de los cuales se han identificado siete cepas, entre las que se encuentra el SARS-CoV-2, causante de COVID-19, una enfermedad emergente de interés mundial.<sup>1, 3</sup>

Según una publicación de la Journal of Clinical Virology, la fisiopatología, el espectro clínico y las complicaciones de la COVID-19 no están completamente descritas.<sup>4, 5</sup> La sintomatología es muy variada y puede presentarse desde una enfermedad asintomática o leve hasta un estado crítico francamente inflamatorio, sepsis, choque séptico y muerte.<sup>3, 6, 7</sup>

Es conocido que la infección por el nuevo coronavirus (SARSCoV-2) en población pediátrica cursa generalmente de manera leve.<sup>4, 5, 6</sup>

Su gravedad impresionaría ser menor en comparación con la de la población adulta. En España, los pacientes pediátricos menores de 15 años han supuesto un 0,4 % de los ingresos hospitalarios, un 0,7 % de los ingresados en cuidados intensivos y un 0,15 por 1.000 de los fallecidos.<sup>6, 8</sup>

A pesar de esto, a principios de mayo del 2020, en el país anteriormente mencionado se describen, un número limitado de niños con un síndrome inflamatorio sistémico de expresividad variable que muestra rasgos clínicos y analíticos similares a los observados en la enfermedad de Kawasaki (EK), el síndrome de shock tóxico (SST) o síndromes de activación macrofágica (SAM)<sup>6</sup>.

Desde el inicio de la actual pandemia se han publicado múltiples trabajos sobre diferentes aspectos de la enfermedad. Algunos de estos trabajos apuntan a que esta infección ocasiona una coagulopatía que predispone a la aparición de complicaciones trombóticas arteriales y venosas.<sup>9</sup>

La enfermedad grave por SARS-CoV-2 se asocia a un estado de hipercoagulabilidad<sup>10</sup>. El patrón de coagulopatía más común se caracteriza por elevación en los niveles de

fibrinógeno y DD de Dímero D. A diferencia del patrón que se observa en la coagulación intravascular diseminada (CID) clásica producida en la sepsis, la trombocitopenia asociada a la COVID-19 es leve y hay un consumo escaso de los factores de coagulación.<sup>11, 12</sup>

Estudios recientes<sup>13, 14</sup> indican que las muertes por enfermedad grave por SARS-CoV-2 se asocian de forma frecuente a la presencia de coagulopatía y coagulación intravascular diseminada (CID), y que un valor elevado del DD, superior a 1 g/ml, se asocia con mayor mortalidad<sup>10</sup>. Diferentes publicaciones<sup>13, 14, 15, 16</sup>, así como diversos protocolos locales, proponen la implementación de distintas pautas de anticoagulación empírica o tromboprolifaxis con dosis altas de heparina de bajo peso molecular.<sup>13, 16</sup>

Este documento revisa la literatura actual sobre aspectos claves relacionados con la prevención y estrategias de anticoagulación en pacientes pediátricos con COVID-19, tema poco estudiado en este tipo de paciente en nuestro país.

## **DESARROLLO**

Se realizó una revisión bibliográfica en la que se consultaron como fuentes de información las disponibles en el Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas (Infomed) de Cuba. Se utilizaron los buscadores Vía y Google Scholar. Se realizó una búsqueda de artículos nacionales e internacionales en bases de datos como Pubmed/ Medline, SciELO y otras revistas de libre acceso.

Se procedió a la selección de artículos bajo una búsqueda con las palabras claves Covid-19, SARS-CoV-2, Coronavirus, tromboembolismo, anticoagulación, edad pediátrica. Para el desarrollo de la investigación se seleccionaron 17 fuentes bibliográficas en idioma inglés y español.

Desde diciembre de 2019, con la aparición del nuevo coronavirus SARS-CoV-2 y la posterior declaración de la pandemia, se ha asistido a una gran cantidad de ingresos de pacientes graves en los hospitales y unidades de cuidados intensivos (UCI). Esto no solo

ha puesto a prueba los recursos sanitarios existentes, sino que nos ha enfrentado con una elevada mortalidad ocasionada por la nueva enfermedad denominada COVID-19.<sup>17</sup>

Como en toda pandemia, la población pediátrica es susceptible de ser infectada por coronavirus tipo 2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*; SARS-CoV-2, por sus siglas en inglés) sin embargo, su gravedad impresionaría ser menor en comparación con la de la población adulta, según OngJSM y colaboradores, puesto que la tasa de pacientes pediátricos que llegan a las unidades de terapia intensiva es mucho menor que la tasa de graves y críticos en el adulto<sup>6, 8, 18</sup>

Como plantean Taffarela y col. en su trabajo: "El paciente pediátrico crítico con COVID-19. Puesta al día", la incidencia de estos pacientes, oscila entre el 1,3 % y el 12 % de acuerdo con el país o región analizada y la gravedad está definida por la dificultad respiratoria e hipoxemia, que fue del 5,2 % en la mayor serie publicada (N = 2143), en la que el 0,6 % evolucionó a síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y falla múltiple de órganos.<sup>19</sup>

La escasa casuística en pediatría dificulta realizar recomendaciones en el paciente crítico, por no estar sustentadas en evidencia robusta; por lo tanto, estas resultan de la conjunción de distintas fuentes bibliográficas, derivadas, en su mayoría, de pacientes adultos, o bien de guías/protocolos institucionales.<sup>19</sup>

Las manifestaciones clínicas son variadas, en niños sintomáticos, el cuadro clínico habitual es el de una infección leve de vías respiratorias altas, pudiéndose asociar tos, dolor de garganta y/o fiebre. En casos con mayor afectación clínica, puede haber fiebre alta, disnea, tos intensa seca, o poco productiva y marcado malestar general, pudiendo aumentar gradualmente la hipoxemia. En los cuadros más graves, se observa una insuficiencia respiratoria fundamentalmente hipoxémica, con taquipnea, pudiendo progresar y llegar a producir cianosis y la alteración del estado de conciencia. Se pueden observar también manifestaciones digestivas, cutáneas, alteraciones cardiovasculares, cuadros de miocarditis aguda, sepsis o un cuadro de SIM-PedS.<sup>20</sup>

Estudios como el de Vicente Carlos y col, plantean que en pacientes graves es relativamente habitual el descenso del recuento plaquetario, la elevación de la ferritina, la alteración de la función renal y la coagulopatía, con prolongación del tiempo de protrombina y elevación del DD.<sup>20</sup>

Se plantea por otro lado, que la enfermedad grave por SARS-CoV-2 se asocia a un estado de hipercoagulabilidad y que el patrón de coagulopatía más común se caracterizaría por elevación en los niveles de fibrinógeno y DD, a diferencia del patrón que se observa en la coagulación intravascular diseminada (CID) clásica producida en la sepsis.

Como refieren Lillicrap D y López-Reyesa y otros autores en sus estudios, la trombocitopenia asociada a la COVID-19 es leve y hay un consumo escaso de los factores de coagulación.<sup>10, 11, 12, 21, 22</sup>

La sepsis es una complicación sistémica grave de las enfermedades infecciosas, sobre todo bacterianas, y se caracteriza por un estado procoagulante, proinflamatorio y antifibrinolítico, que incluye múltiples estirpes celulares con potencial inflamatorio que producen daño endotelial. Entre ellas se incluyen monocitos, macrófagos, neutrófilos y el propio endotelio vascular, que actúan liberando diversas citocinas, como las interleucinas 1 (IL-1) y 6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y otros mediadores inflamatorios. La IL-6 expresa factor tisular que tiene capacidad para activar la vía extrínseca de la coagulación, que conduce a la generación de trombina y fibrina, que se deposita en la microcirculación.<sup>13</sup> Cuando estos mecanismos se activan de forma indiscriminada, se origina el cuadro conocido como Coagulación intravascular diseminada (CID), que se caracteriza por la presencia de trombocitopenia, consumo de los factores de la coagulación y niveles elevados de productos de degradación de la fibrina, como el DD.<sup>12</sup>

Estudios realizados por Tang N y Li D y publicados en la Journal of Thrombosis and Haemostasis<sup>23, 24</sup> indican que las muertes por enfermedad grave por SARS-CoV-2 se

asocian de forma frecuente a la presencia de coagulopatía y CID, y que un valor elevado del DD, superior a 1  $\mu$ g/ml, se asocia con mayor mortalidad. Diversos protocolos locales, proponen la implementación de diferentes pautas de anticoagulación empírica o tromboprolifaxis con dosis altas de heparina de bajo peso molecular solo con base en el nivel de DD, sin una clara evidencia científica que sostenga la implementación de dicha terapia, con el riesgo que podría conllevar en nuestros pacientes críticos.<sup>17</sup>

Cada vez es mayor el conocimiento sobre las alteraciones de la coagulación relativamente frecuentes en pacientes con COVID-19, en especial en casos graves.

La infección por SARS-CoV-2 parece producir un estado de hipercoagulabilidad sanguínea, ya que se han reportado alteraciones de la coagulación, niveles elevados de DD en gran proporción de pacientes todo esto relacionado con la progresión de la enfermedad.<sup>17</sup>

Estos hallazgos son más característicos en pacientes con COVID-19, SDRA, y Síndrome inflamatorio multisistémico, esto es debido a la respuesta protrombótica, que intenta prevenir el daño alveolar difuso y evitar el escape del agente infeccioso a la circulación, pero en cambio, puede resultar en la formación de microtrombos pulmonares con efectos perjudiciales en la evolución del paciente.<sup>25</sup> No obstante, ciertas discrepancias pueden surgir de las acciones múltiples y a veces opuestas de la trombosis en el endotelio pulmonar después de la sepsis ya que, por un lado, la trombosis pulmonar leve favorece la reparación del endotelio dañado, mientras que la trombosis grave causa hipoxia y produce daño endotelial pulmonar.<sup>17</sup>

En la infección por SARS-CoV-2, los mecanismos que activan la coagulación no están completamente aclarados, pero parecen relacionarse también con la respuesta inflamatoria, más que con las propiedades virulentas específicas del germen.<sup>12, 26</sup> Se postula entonces, que la activación excesiva del sistema inmune innato causa una tormenta de citocinas que ocasiona daño en el sistema microvascular y activa el sistema de la coagulación. De este modo, se ha descrito cómo los pacientes con infección grave por SARS-CoV-2 presentan una respuesta inflamatoria excesiva, con linfopenia, niveles altos de ferritina, de DD, y de los receptores de IL-2 (IL-2R), IL-6 y TNF.<sup>12, 26</sup>

Uno de los posibles factores implicados en la coagulopatía asociada a COVID-19 es la hipoxia, característica de los casos de neumonía grave. Durante la respuesta celular a la hipoxia se activan factores transcripcionales tales como el complejo activador de proteína-1 (AP-1), factor de crecimiento de respuesta temprana-1 (Egr-1), NF-B y factores inducidos por hipoxia (HIF). El más estudiado es el HIF-1 que, bajo condiciones de hipoxia, es responsable de la activación de una serie de proteínas implicadas en el mantenimiento de la homeostasis vascular <sup>26</sup> (factor de crecimiento del endotelio vascular [VEGF] y eritropoyetina [EPO]), favorecedoras de un estado procoagulante tal y como se ha estudiado en pacientes con cáncer.<sup>28</sup> Algunos autores sugieren que la infección por SARS CoV- 2 facilita la inducción de una endotelitis en el lecho vascular pulmonar, consecuencia de la replicación viral rápida, que causa apoptosis masiva de células endoteliales y desencadena la pérdida de la función anticoagulante de la luz vascular.<sup>12</sup>

Por otro lado estudios como los de Barnes GD, Moores LK y colaboradores,<sup>28, 29</sup> recomiendan la administración de anticoagulantes a dosis bajas o intermedias (IMC <40: enoxaparina 40 mg/día sc), (IMC >40: enoxaparina 40 mg/12 h sc), a los adultos que requieren ingreso hospitalario y a dosis más altas (enoxaparina 0,5-1 mg/Kg/12 h sc) a los que requieren ingreso en UCI o tienen alto riesgo trombótico (incremento progresivo del DD o del score de CID en pacientes con deterioro clínico progresivo) salvo que existan contraindicaciones formales. Los pacientes con DD >3000 ng/mL o con Sepsis-Induced Coagulopathy Score  $\geq 4$  podrían beneficiarse más claramente.

El empleo de heparina sódica en pacientes críticos puede ser una alternativa a las heparinas de bajo peso, buscando como objetivo TTPa de 65-80s. Se desconoce la incidencia de complicaciones trombóticas y hemorrágicas tras el alta hospitalaria de pacientes con COVID-19. Por ello, estudios como el de Vicente Carlos de Juan Carlos y colaboradores, proponen la decisión de mantener tromboprofilaxis extendidas aunque debe individualizarse en cada caso.<sup>20</sup>

Hasta la fecha, hay pocos casos pediátricos descritos con COVID-19 que hayan desarrollado complicaciones tromboembólicas, por lo que parece que el riesgo en niños es menor que el observado en adultos. En base a ello se podría considerar individualmente la profilaxis con heparina de bajo peso molecular (enoxaparina) en caso

de pacientes con factores de riesgo de trombosis (p.ej. enfermedad oncológica activa, antecedentes familiares o personales de eventos tromboembólicos, obesidad...), en pacientes con disfunción severa de ventrículo izquierdo (FE < 30%) o en pacientes graves con imposibilidad de deambulación, especialmente en niños mayores de 12 años y adolescentes. En caso de enfermedad tromboembólica se debería cambiar a dosis de tratamiento, con ajuste de la dosis según los niveles de anti-Xa. En pacientes con profilaxis anticoagulante previa al ingreso, se podría considerar cambiar a dosis de tratamiento anticoagulante.<sup>20</sup>

Aunque no existen estudios específicos en niños, autores como Loi M y colaboradores en sus recientes publicaciones han apoyado seguir unas recomendaciones similares a las de adultos en pacientes pediátricos.<sup>31</sup> Actualmente está en marcha un ensayo clínico (COVAC-TP; NCT04354155) en el que se evalúan la seguridad y la eficacia de la tromboprolifaxis con enoxaparina (0,5 mg/Kg/12 h sc; objetivo anti-Xa 0,2-0,49 U/mL) en niños con COVID-19 que requieren ingreso hospitalario.

Una aproximación a la anticoagulación en los pacientes de UCIP que se podría valorar (aunque no existan evidencias actuales en la población pediátrica), si no hay contraindicaciones para la anticoagulación e individualizando el tratamiento considerando el riesgo/beneficio,<sup>20</sup> podría ser la siguiente:

En niños críticos o con factores de riesgo o con un estado hiperinflamatorio o hipercoagulante:

- < 2 meses: enoxaparina 0,75 mg/kg/12 sc;
- > 2 meses: enoxaparina 0,5 mg/Kg/12 h sc.
- Objetivo anti-Factor Xa: 0,3-0,5 U/mL.

En niños con tromboembolismo:

- < 2 meses: enoxaparina 1,5 mg/kg/12 sc;
- > 2 meses: enoxaparina 1 mg/Kg/12 h sc.
- Objetivo anti-Factor Xa: 0,5-1 U/mL.

Valorar: PCR >150 mg/L; D-dímero >1500 ng/mL; IL-6>40 pg/mL; Ferritina >1000 ng/mL; antecedentes de eventos tromboembólicos.

En niños críticos que además presenten un estado hiperinflamatorio o hipercoagulante grave se puede valorar aumentar las dosis profilácticas o pasar a dosis tratamiento.<sup>20</sup>

En cuanto al tratamiento trombolítico, hasta el momento se han publicado experiencias aisladas o series de casos pequeñas describiendo el uso de fibrinólisis sistémica (generalmente con rtPA) en pacientes adultos con COVID-19 y TEP demostrado o con muy alto grado de sospecha, siendo los resultados bastante heterogéneos. Diferentes guías de consenso proponen restringir su empleo en pacientes con hipoxemia grave y/o inestabilidad hemodinámica refractaria a medidas convencionales en los que exista evidencia o alta sospecha de complicación tromboembólica pulmonar y siempre considerando de manera individual el riesgo/beneficio de la terapia. Como norma general, las terapias basadas en trombolisis mecánica se desaconsejan por el riesgo de inestabilidad del paciente y de exposición de los trabajadores sanitarios durante el traslado y realización del procedimiento.<sup>20, 22</sup>

Se recomienda el uso de ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis antiagregante en aquellos cuadros de SIM-PedS con criterios de EK completa o incompleta. Se valorará también su uso en los cuadros graves de SIM-PedS sin criterios de EK (algunos de ellos pueden desarrollar aneurismas coronarios).<sup>30, 31</sup>

El riesgo de Enfermedad tromboembólica (ETEV) en pacientes con COVID-19 es un problema emergente y varias publicaciones han abordado esta cuestión en los últimos meses. La ETEV es consecuencia de la interacción de distintos factores de riesgo protrombóticos relacionados tanto con el paciente como con el entorno, aquellos que presenten comorbilidades tendrán mayor riesgo de ETEV.<sup>12</sup>

## **CONCLUSIONES**

Tras la revisión realizada, y con la evidencia de los estudios publicados hasta la fecha, podemos concluir que la infección COVID-19 induce un estado protrombótico, secundario a la respuesta hiperinflamatoria del organismo y a la hipoxia, que puede predisponer a

una elevada incidencia de eventos trombóticos venosos. Estos eventos están pobremente descritos en la evolución de los pacientes pediátricos.

Se ha observado que puede existir una relación proporcional entre los valores de DD y la gravedad del paciente, pudiendo estar estos valores probablemente dentro de los predictores de gravedad e incluso de mortalidad en los pacientes pediátricos, sin embargo, la evidencia que respalda dicha asociación aun es baja, sobre todo en la edad pediátrica, por lo que se necesitan más estudios para confirmarla.

La evaluación del paciente pediátrico debe ser clínica y humoral, con un seguimiento estrecho, para individualizar la conducta, ya sea con tratamiento tromboprolifáctico o terapéutico, siempre evaluando la relación riesgo/beneficio de su uso.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICA**

1. López González Lissette del Rosario, Noda Albelo Amauri Lázaro, Castro Pacheco Berta Lidia, et al, Caracterización clínico epidemiológica de 183 niños cubanos con infección por SARS-CoV-2. Revista Cubana de Pediatría. 2020;92(Supl. especial): e1256
2. Malik YA. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. Malaysian J Pathol. 2020; 42(1):3-11.
3. Jiménez-Soto Rodolfo, Montiel-Romero Santiago, Neme-Yunes Yvette, et al, Estrategias de anticoagulación en pacientes con COVID-19.
4. Hu Y, Sun J, Dai Z, Deng H, Li X, Huang Q, et al. Prevalence and severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. J Clin Virol 2020; 127: 104371. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104371>.
5. García-Salido Alberto, Antón Jordi, Martínez - Pajares José David, et al. Documento español de consenso sobre diagnóstico, estabilización y tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS)
6. COVID-19/Informe n.º 33. Análisis de los casos de COVID-19 hasta el 10 de mayo en España a 29 de mayo de 2020.pdf. 2020 [consultado 30 30 Jun 2020]. Disponible:

<https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes>.

7. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol* 2020; 127: 104362. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104362>
8. Emergency preparedness and response Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease. 2020. Disponible en: [https://emergency.cdc.gov/coca/calls/2020/callinfo\\_051920.asp](https://emergency.cdc.gov/coca/calls/2020/callinfo_051920.asp).
9. COVID-19/Informe n.º 33. Análisis de los casos de COVID-19 hasta el 10 de mayo en España a 29 de mayo de 2020.pdf. 2020 [consultado 30 Jun 2020]. Disponible:  
<https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes>.
10. Estudio ENE-COVID19: segunda ronda estudio nacional de sero-epidemiología de la infección por SARS-CoV-2 en España. 2020 [consultado 16 Jun 2020]. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enecovid/docs/ESTUDIO EN E-COVID19 SEGUNDA RONDA INFORME PRELIMINAR.pdf](https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enecovid/docs/ESTUDIO_ENE-COVID19_SEGUNDA_RONDA_INFORME_PRELIMINAR.pdf).
11. Lillicrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020; 18:786–7, doi: 10.1111/jth.14781.
12. López-Reyesa Raquel, Oscullo Grace, Jiménez David, et al. Riesgo trombótico y COVID-19: revisión de la evidencia actual para una mejor aproximación diagnóstica y terapéutica
13. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020; 18:844–7, doi: 10.1111/jth.14768.
14. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, Cerruti L, Tiberio I, Campello E, et al. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. *Thromb Haemost*. 2020:4---6, <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710018>.

15. Terpos E, Ntanasis Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.25829>. In press.
16. Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019: A pooled analysis. *Thromb Haemost.* 2020; 120:876–8, doi: 10.1055/s-0040-1709650.
17. Moreno G, Carbonell R, Bodí M, et al, Revisión sistemática sobre la utilidad pronóstica del dímero-D, coagulación intravascular diseminada y tratamiento anticoagulante en pacientes graves con COVID-19. <http://www.medintensiva.org/>
18. Ong JSM, Tosoni A, Kim Y, Kisson N, et al. Coronavirus Disease 2019 in Critically Ill Children: A Narrative Review of the Literature. *Pediatr Crit Care Med.* 2020 Apr 7. [Acceso: 20 de abril de 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32265372>.
19. Taffarela Pedro, Jorro Baróna Facundo. El paciente pediátrico crítico con COVID-19. Puesta al día.
20. Vicente Carlos de Juan Carlos, Barrio Slocker María, Hofheinz Belda Sylvia, et al, Documento de manejo clínico del paciente pediátrico con infección por sars-cov-2 en cuidados intensivos.
21. Lillicrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020; 18:786–7, doi: 10.1111/jth.14781.
22. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID- 19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033–4, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
23. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020; 18:844---7, <https://doi.org/10.1111/jth.14768>.
24. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, Cerruti L, Tiberio I, Campello E, et al. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. *Thromb Haemost.* 2020:4---6, <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710018>.

25. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1 MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol.* 2020; 127:104362, <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104362>.
26. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020. In press doi: 10.1182/blood.2020006000.
27. Evans CE, Bendahl PO, Belting M, Branco C, Johnson RS. Diverse roles of cell-specific hypoxia-inducible factor 1 in cancer-associated hypercoagulation. *Blood.* 2016; 127:1355–60, doi: 10.1182/blood-2015-09-671982.
28. Barnes GD, Burnett A, Allen A, Blumenstein M, Clark NP, Cuker A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50:72-81.
29. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, et al. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019. *Chest.* 2020;158:1143-63.
30. Loi M, Branchford B, Kim J, Self C, Nuss R. COVID-19 anticoagulation recommendations in children. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2020. [citado 5 de octubre de 2020]; 67. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.28485>
31. AEPED. Consenso nacional sobre diagnóstico, estabilización y tratamiento del Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS). [Internet]. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/aep.sim-peds.v1.pdf>

Recibido. 12 de febrero de 2021

Aceptado 15 de marzo de 2021

Mairaly Porta Díaz, Centro de Investigaciones Médico - Quirúrgicas (CIMEQ) Calle 216 y 11-B Reparto: Siboney, Playa, La Habana, Cuba.