

INSTITUTO DE SERVICIOS DE SALUD PÚBLICA DEL ESTADO DE BAJA
CALIFORNIA

DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA Y VINCULACIÓN

HOSPITAL GENERAL TIJUANA

DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



Título de la investigación:

“Uso e Indicaciones de terapia con anticoagulantes en el manejo de Síndrome Inflamatorio
Multisistémico en Niños asociado a COVID-19”

Trabajo Terminal para Obtener el Diploma de Especialidad en
PEDIATRÍA

P R E S E N T A

Dra. Annett Carolina Velázquez Miranda

DIRECTOR DE TESIS

Dra. María Victoria García Noriega y Dra. Grecia Carolina Taboada Pérez

Mexicali, Baja California

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA

FACULTAD DE MEDICINA MEXICALI

COORDINACIÓN DE POSGRADO Y EDUCACIÓN



Título de la investigación:

“Uso e Indicaciones de terapia con anticoagulantes en el manejo de Síndrome Inflamatorio
Multisistémico en Niños asociado a COVID-19”

Trabajo Terminal para Obtener el Diploma de Especialidad en
PEDIATRÍA

P R E S E N T A

Dra. Annett Carolina Velázquez Miranda

DIRECTOR DE TESIS

Dra. María Victoria García Noriega y Dra. Grecia Carolina Taboada Pérez

Mexicali, Baja California

INSTITUTO DE SERVICIOS DE SALUD PÚBLICA DEL ESTADO DE BAJA
CALIFORNIA

DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA Y VINCULACIÓN

HOSPITAL GENERAL TIJUANA

DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



Título de la investigación:

“Uso e Indicaciones de terapia con anticoagulantes en el manejo de Síndrome Inflamatorio
Multisistémico en Niños asociado a COVID-19”

Trabajo Terminal para Obtener el Diploma de Especialidad en
PEDIATRÍA

P R E S E N T A

Dra. Annett Carolina Velázquez Miranda

DIRECTOR DE TESIS

Dra. María Victoria García Noriega y Dra. Grecia Carolina Taboada Pérez

Mexicali, Baja California

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE MEDICINA MEXICALI
COORDINACIÓN DE POSGRADO Y EDUCACIÓN



Título de la investigación:

“Uso e Indicaciones de terapia con anticoagulantes en el manejo de Síndrome Inflamatorio
Multisistémico en Niños asociado a COVID-19”

Trabajo Terminal para Obtener el Diploma de Especialidad en
PEDIATRÍA

P R E S E N T A

Dra. Annett Carolina Velázquez Miranda

DIRECTOR DE TESIS

Dra. María Victoria García Noriega y Dra. Grecia Carolina Taboada Pérez

Mexicali, Baja California

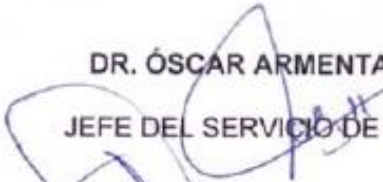
IX



DR. CLEMENTE HUMBERTO ZÚNIGA GIL
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL TIJUANA



DR. FRANCISCO ALEJANDRO GUTIÉRREZ MANJARREZ
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



DR. ÓSCAR ARMENTA LLANES
JEFE DEL SERVICIO DE PEDIATRÍA

DRA. MARÍA VICTORIA GARCÍA NORIEGA
PROFESOR DEL CURSO DE PEDIATRÍA



DRA. MARÍA VICTORIA GARCÍA NORIEGA Y DRA. GRECIA CAROLINA TABOADA PÉREZ
ASESOR DE LA INVESTIGACIÓN



ANNETT CAROLINA VELÁZQUEZ MIRANDA
SUSTENTANTE DEL EXAMEN PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN
PEDIATRÍA

ÍNDICE

ÍNDICE	11
RESUMEN	12
USO E INDICACIONES DE TERAPIA CON ANTICOAGULANTES EN EL MANEJO DE SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO EN NIÑOS ASOCIADO A COVID-19	1
INTRODUCCIÓN	1
JUSTIFICACIÓN	3
OBJETIVOS	4
OBJETIVO GENERAL	4
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	4
MARCO TEÓRICO	5
DIAGRAMA DE FLUJO	13
ANÁLISIS ALGORITMO	14
CONCLUSIONES	17
REFEENCIAS	19
ANEXOS	23
ABREVIATURAS Y SIGNIFICADOS	29

RESUMEN

La enfermedad por SARS-COV-2 es relativamente reciente, con una incidencia en niños menor a diferencia de los adultos, sin embargo, se ha reportado un incremento en su presentación actualmente como Síndrome Inflamatorio Multisistémico en niños (MIS-C). El presente estudio de investigación tiene como propósito implementar una guía de manejo para el uso de terapia anticoagulante en el Síndrome Inflamatorio Multisistémico en niños (MIS-C), debido a la presentación de complicaciones a nivel hematológico y cardíaco.

Diversos estudios publicados reportan que no se presentaron complicaciones de trombosis venosa o estas fueron leves en los pacientes que recibieron terapia anticoagulante, a diferencia de los pacientes sin tratamiento en los que se documentó la presentación de trombosis. Otros estudios concluyen que son pocos los casos reportados en niños y que es necesaria más información al respecto, además mencionan que, dependiendo de la presentación clínica y gravedad del paciente, se debe de valorar el uso o no de tratamiento anticoagulante, sobre todo si presentan factores de riesgo para enfermedad tromboembólica venosa, ya que, el Síndrome Inflamatorio Multisistémico en niños, se asocia con un estado procoagulante e inflamatorio

USO E INDICACIONES DE TERAPIA CON ANTICOAGULANTES EN EL MANEJO DE SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO EN NIÑOS ASOCIADO A COVID-19

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19) es causada por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2). Se identificó por primera vez en Wuhan (China) a finales del año 2019, la cual se extendió rápidamente a través de todo el mundo.

En abril de 2020, el Servicio Nacional de Salud del Reino Unido alertó a la comunidad médica de niños que presentaban hallazgos similares a la enfermedad de Kawasaki o síndrome de choque tóxico en el contexto del reciente síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2), el cual se denominó síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (PIMS) y actualmente síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C, por sus siglas en inglés).

Con respecto al grupo de población afectada, se ha encontrado con menos frecuencia en los pacientes pediátricos a diferencia de los adultos, sin embargo, su presentación es variada, desde asintomática, sintomatología leve a grave como síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C), con múltiples complicaciones especialmente a nivel cardíaco y hematológico. Entre ellas destacan trombosis venosa, embolia pulmonar, disfunción del ventrículo izquierdo, dilatación o aneurisma de la arteria coronaria y alteraciones en la conducción eléctrica.

(Bansal et al., 2021) publica un informe del centro para el Control y Prevención de Enfermedades de EE. UU., donde reporta que el 1.7% (2572 casos) ocurrieron en niños menores de 18 años y el 98% (146,510 casos) en adultos mayores de 18 años, con síntomas leves o asintomáticos. En un estudio realizado por el Centro Chino para el

Control y Prevención de Enfermedades en la publicación de (Bansal et al., 2021) mostró que 1% (416 casos) correspondía a niños menores de 10 años.

Se ha demostrado que en pacientes con infección reciente por SARS-CoV-2 tienen hallazgos de laboratorio (alteración a nivel plaquetario, elevación del dímero D, fibrinógeno, tiempo de protrombina y tromboplastina parcial) y mayor riesgo de complicaciones trombóticas secundarias a un estado proinflamatorio, vasculitis multiorgánica e inmovilización, aunque su incidencia se ha observado con menos frecuencia en niños.(Connors et al., 2021)

Distintos estudios publicados por (Bansal et al., 2021; Goldenberg et al., 2020; Henderson et al., 2021; Loi et al., 2020) han planteado el uso de anticoagulación profiláctica y terapéutica, sobre todo en aquellos casos que exista mayor riesgo de tromboembolismo venoso, aneurismas coronarios y función sistólica ventricular disminuida.

Dicha situación de emergencia sanitaria ha incitado la investigación continua, por lo que, este trabajo busca ofrecer una guía de información sobre la identificación, manejo de anticoagulación profiláctica y terapéutica en el síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado a COVID 19.

JUSTIFICACIÓN

Se realizará el análisis del uso de anticoagulantes en el síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado a COVID 19 (MIS-C) así como la implementación de una guía y/o algoritmo de abordaje, surge esto como una necesidad en el servicio de pediatría debido a un incremento cada vez mayor de la presentación de los casos graves y moderadamente graves de COVID 19 en pediatría en nuestra ciudad. Este incremento de casos a nivel internacional ha reportado en diferentes estudios múltiples complicaciones orgánicas en pediatría donde se puede destacar las complicaciones cardiológicas y hematológicas secundarias al síndrome inflamatorio multisistémico. Tomando en cuenta que esta situación de emergencia es nueva en el área de la medicina y ha causado un impacto a nivel mundial, es importante desarrollar una guía de manejo adecuado y de prevención de estas complicaciones.

Con este estudio se busca proponer un plan de manejo para el uso de la anticoagulación profiláctica y terapéutica en los pacientes pediátricos con síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19, en el contexto intrahospitalario y orientar las intervenciones al personal de salud como son médicos generales, médicos especialistas y personal de áreas de cuidado intensivo en el uso de la terapia anticoagulante de acuerdo a las características clínicas de los pacientes en base a la evidencia científica recolectada hasta el momento en la literatura.

Los múltiples estudios que hasta el momento se han realizado en diferentes países nos brindan pautas para integrar en nuestro país una guía de atención oportuna de estos pacientes enfocado a la terapia anticoagulante.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Elaborar una guía de práctica clínica de manejo integral en el paciente portador de SARS COV-2 con un enfoque en el uso de anticoagulantes en el síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado a COVID 19.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar el fármaco de elección para anticoagulación en pacientes con COVID 19 hospitalizados.
- Establecer recomendaciones del manejo de profilaxis para trombosis en pacientes con COVID 19.
- Elaborar un algoritmo de manejo del uso de terapia con anticoagulantes en síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado a COVID 19.

MARCO TEÓRICO

La enfermedad causada por la infección debido a coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), desencadena una excesiva generación de trombina y disminución de la actividad fibrinolítica, estado que predispone a una hipercoagulabilidad y coagulación intravascular diseminada (CID), aumentando el riesgo de sufrir eventos tromboembólicos, manifestándose como enfermedad pulmonar, embolia pulmonar (EP) y episodios trombóticos venosos (TEV). (Bikdeli et al., 2020; Loi et al., 2020).

El Colegio Americano de Reumatología, en la publicación de (Henderson et al., 2021) describen que los pacientes con MIS-C presentan anomalías marcadas en la cascada de la coagulación, que incluyen elevaciones prominentes en los niveles de dímero D, fibrinógeno y variabilidad en el recuento de plaquetas. El diagnóstico requiere un alto índice de sospecha y toma de control de laboratorios de coagulación secuenciales para seguir los cambios en el tiempo de tromboplastina, el tiempo de tromboplastina parcial, Dímero D, recuento de plaquetas y fibrinógeno. (Henderson et al., 2021; Loi et al., 2020) (Henderson et al., 2021) Informa que existe una afectación cardíaca en pacientes con MIS-C ya sea en fase de enfermedad activa o en fase tardía, esta sintomatología incluye disfunción del ventrículo izquierdo, dilatación de la arteria coronaria o aneurisma de la arteria coronaria (CAA) y anomalías de la conducción eléctrica. La disfunción valvular y el derrame pericárdico se describen con menos frecuencia.

El estudio Overcoming COVID-19 y el CDC, reportaron 176 casos de MIS-C en 26 estados con afectación del sistema cardiovascular en 149 pacientes (80%) y hematológico en 142 pacientes (76%). Se documentaron aneurismas de las arterias coronarias (puntuaciones $z \geq 2,5$) en 15 pacientes (8%) y 90 pacientes (48%) recibieron soporte vasoactivo. La mayoría de los pacientes tenían niveles elevados de péptido natriurético 73% (94 pacientes de 128) y el 50% (77 pacientes de 153) tenían niveles elevados de troponina. La mayoría de los pacientes (91%) se sometieron al menos a un ecocardiograma. (Feldstein et al., 2020).

(Sperotto et al., 2021) Reportaron un caso de dilatación de arterias coronarias o aneurisma desde leves a grandes y gigantes en niños, relacionándolo con un estado de inflamación durante la enfermedad por COVID 19, además informaron que existe una

progresión del aneurisma coronario después del alta, lo que ha ocasionado preocupación y genera la necesidad de llevar una vigilancia médica continua de los pacientes.

En el estudio realizado por (Mitchell et al., 2021) reporta 27 pacientes pediátricos y adultos jóvenes (2 meses a 21 años) tratados por COVID-19 sintomáticos en un hospital infantil en el Bronx, Nueva York, entre el 1 de Marzo y el 31 de Mayo de 2020, donde reportaron en los exámenes de coagulación que el dímero D fue mayor de 0,5 µg / ml (límite superior de la normalidad) en 25 pacientes (93%) al ingreso, donde 11 pacientes (41%) desarrollaron un pico de dímero D >5 µg/ml, reportándose 7 pacientes (26%) con tromboembolismo venoso, donde 3 tuvieron trombosis venosa profunda y 4 embolias pulmonares, encontrándose que el uso de la ventilación mecánica asistida como factor de riesgo de trombosis. De todos los pacientes que recibieron anticoagulación profiláctica solo 3 de 8 pacientes (38%) desarrollaron trombosis, sin embargo, ningún paciente desarrolló enfermedad tromboembólica venosa (TEV) con la profilaxis con heparina de bajo peso molecular titulada al nivel anti-Xa.

Las pruebas de laboratorio utilizadas para complementación diagnóstica más usadas son el hemograma completo con recuento diferencial, el panel metabólico completo, velocidad de sedimentación globular, medición de proteína C Reactiva. Los hallazgos de laboratorio más característicos encontrados en los pacientes portadores de MIS-C son la linfopenia, neutrofilia, trombocitopenia, hiponatremia o hipoalbuminemia. La mayoría de los pacientes suelen mostrar otros marcadores de inflamación, incluidos niveles altos de dímero D, niveles de ferritina moderadamente elevados (que a menudo oscilan entre 500 y 2.000 ng/dl), niveles de procalcitonina profundamente aumentados en la ausencia de infección bacteriana y aumento de los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) y fibrinógeno. (Henderson et al., 2021; Wiersinga et al., 2020)

De acuerdo a La Red de Mejoras de Resultados de Terapias Cardíacas Avanzadas (ACTION) publicado en (Bansal et al., 2021) se debe de solicitar Ecocardiograma, Electrocardiograma, conteo sanguíneo completo con diferencial, recuento de plaquetas, función renal (creatina y BUN), función hepática (Alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, Gamma glutamil transferasa, bilirrubina total), Ferritina, Velocidad de sedimentación globular (VSG), Proteína C reactiva (PCR), tiempo de tromboplastina (TP),

el tiempo de tromboplastina parcial (TPT), fibrinógeno, lactato deshidrogenasa (LDH), en todos los pacientes hospitalizados por MIS-C.

Es primordial contar con la presencia de imágenes vasculares que confirmen el diagnóstico de embolia pulmonar (EP) y Enfermedad tromboembólica venosa (TEV) para otorgar una terapia anticoagulante, se debe valorar el riesgo beneficio del traslado del paciente grave o inestable para realizar el ecocardiograma o angiografía pulmonar. En el estudio publicado en (Loi et al., 2020) menciona que no es necesaria la confirmación por imagen de TEV antes del tratamiento con anticoagulación si la sospecha clínica es alta. Los valores de laboratorio cardíaco en el momento del diagnóstico, propuestos por El Colegio Americano de Reumatología en el estudio reportado por (Henderson et al., 2021) específicamente son los niveles de troponina T y péptido natriurético de tipo B (BNP) / proBNP N terminal (NT-proBNP), pueden ayudar a identificar pacientes con secuelas cardíacas de MIS-C. En particular, los niveles muy elevados de BNP / NT-proBNP pueden ser útiles para distinguir entre pacientes con MIS-C y aquellos sin disfunción del VI; sin embargo, es probable que las elevaciones leves y transitorias de estos parámetros de laboratorio sean inespecíficas y no indiquen necesariamente una afectación cardíaca específica.

El mecanismo de la disfunción miocárdica en pacientes con MIS-C, aún no se ha explicado por completo. Las posibles causas propuestas por (Sperotto et al., 2021) son debidas a diferentes mecanismos fisiopatológicos como la infección aguda, una reacción inmunológica post-viral e hiperinflamación sistémica podrían explicar la aparición de disfunción miocárdica aguda en estos pacientes.

En los Estados Unidos (EU), Nueva York se reporta por (Dufort et al., 2020) el caso de 161 pacientes, donde 99 cumplieron con la definición de MIS-C y, 29 pacientes (29%) cumplieron los criterios clínicos con daño a órgano diana como enfermedad cardíaca. De estos se observó con mayor frecuencia en adolescentes disfunción cardíaca ventricular, aneurisma coronaria y arritmias en el electrocardiograma.

La fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo (VI) se clasificó como normal si la FE era del 55% o más, leve del 45% al 54% y grave menos del 35%. Se catalogó a las arterias coronarias como normales con puntuación de z score menor 2.5, si era mayor de 2.5 como aneurisma, entre 5.0 y 10.0 moderados y grandes con 10.0 o mayor. La mayoría

de los niños con MIS-C con manifestaciones cardíacas graves experimentaron una recuperación clínica en 30 días. (Feldstein et al., 2021)

(Henderson et al., 2021; Loi et al., 2020) en su estudio recomiendan que todos los pacientes con riesgo de trombosis e infección por SARS CoV-2 inicien profilaxis farmacológica con anticoagulación, siempre y cuando no tengan hemorragia activa o riesgo de hemorragia significativa.

En los estudios (Bansal et al., 2021; Henderson et al., 2021) (Elias et al., 2020) recomiendan el uso de terapia antiplaquetaria con Acido Acetilsalicílico de 3-5 mg/kg/día con un máximo de 81 mg al día en todos los pacientes hospitalizados con MIS-C a menos que cuenten con un recuento de plaquetas $<80.000-100.000 / m^3$, fibrinógeno <100 mg/dL o datos de sangrado activo o un alto riesgo de sangrado.

(Elias et al., 2020) menciona el uso de Acido Acetilsalicílico a dosis antiinflamatoria de 30-50mg/kg/día (56%), en lugar de 80-100mg/kg/día (25%), en especial en pacientes con características de Kawasaki o alteración de arterias coronarias como ectasia o aneurismas.

Se sugiere anticoagulación terapéutica para niños que reciben anticoagulantes antes del ingreso. (Loi et al., 2020)

Los pacientes con MIS-C con aneurisma coronario y una puntuación z de 2,5 a 10,0 deben tratarse con ácido acetilsalicílico en dosis bajas (antiplaquetaria). Los pacientes con una puntuación z $\geq 10,0$ deben tratarse con ácido acetilsalicílico en dosis bajas y anticoagulación terapéutica con enoxaparina y se recomienda mantener nivel de factor anti-Xa entre 0,5-1,0. (Henderson et al., 2021)

Uso de anticoagulación a dosis terapéutica con heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular si se cuenta con trombosis aguda, disfunción ventricular moderada a severa, dilatación coronaria, aneurisma con puntuación z ≥ 10 y Dímero D mayor de 10 por límite superior de lo normal de acuerdo a un estudio publicado por (Bansal et al., 2021), además (Henderson et al., 2021) recomiendan lo anterior más el uso de Acido Acetilsalicílico a dosis baja.

De acuerdo al estudio obtenido en (Bansal et al., 2021), se recomienda la anticoagulación en dosis profiláctica de heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular como profilaxis de tromboembolismo venoso, disfunción ventricular leve a moderada, dilatación

coronaria, aneurisma con puntuación z 2.5-10, Dímero D 5–10 por límite superior de lo normal, cualquier nueva anomalía significativa del ritmo o cambios en el electrocardiograma incluidos bloqueo cardíaco, contracciones auriculares y ventriculares prematuras, anomalías de la conducción y cambios en los segmentos ST.

Los estudios publicados por (Goldenberg et al., 2020; Loi et al., 2020; Elias et al., 2020), coinciden en iniciar tratamiento profiláctico con anticoagulantes con heparina de bajo peso molecular o heparina no fraccionada en niños hospitalizados por MIS-C que cumplan con los siguientes factores de riesgo para tromboembolismo venoso: catéter venoso central, ventilación mecánica, estadío prolongada mayor a 3 días, inmovilidad completa, obesidad (IMC mayor percentil 95), enfermedad cardíaca congénita o adquirida, historia previa de tromboembolismo venoso, antecedentes de familiares de primer grado con tromboembolismo venoso antes de los 40 años de edad, enfermedad de células falciformes, enfermedad inflamatoria subyacente (Lupus, Artritis idiopática juvenil, enfermedad inflamatoria intestinal), síndrome nefrótico, trombofilia, edad mayor de 12 años y presentación crítica.

Entre el 1 de Marzo y el 15 de Octubre de 2020, en un estudio publicado por (Del Borrello et al., 2021) se reportan 36 niños con edad promedio de 3 años, rango de 19 años), donde identificaron 6 casos de MIS-C (mediana de edad 6,8 años, rango de 4,5 a 12,5 años) de los cuales solo 1 (16,5%) requirió ingreso en la UCIP. Las co-morbilidades incluyeron enfermedades hemato-oncológicas (6 pacientes), cardiopatías congénitas y obesidad (2 pacientes cada una), enfermedades respiratorias crónicas, diabetes mellitus y enfermedades reumatológicas (1 paciente cada una).

Los pacientes con MIS-C que presenten trombosis o una FEVI menor de 35% deben de recibir anticoagulación a dosis terapéutica con enoxaparina hasta al menos 2 semanas después del alta hospitalaria. (Henderson et al., 2021)

Las indicaciones para anticoagulación terapéutica ambulatoria con enoxaparina posterior al egreso son: presentación de trombosis, aneurisma coronario con puntuación z mayor de 10 y disfunción del ventrículo izquierdo moderada a grave, con una duración de tratamiento por 3 meses o hasta la resolución del trombo. (Henderson et al., 2021)

Se debe dar seguimiento en un mínimo de 7-14 días posterior al alta con ecocardiograma, electrocardiografía y laboratorios, y un seguimiento a las 4 a 6 semanas después de la

presentación inicial, se puede considerar otro ecocardiograma al año después del diagnóstico de MIS-C. Así mismo, se recomienda continuar con la anticoagulación y trombopprofilaxis con aspirina durante 1 mes después del diagnóstico y continuar hasta que el recuento de plaquetas se normalice y se confirme la normalización de las arterias coronarias.(Bansal et al., 2021; Henderson et al., 2021)

En el estudio de (Goldenberg et al., 2020) reporta que la administración subcutánea de heparina de bajo peso molecular en dosis bajas dos veces al día es útil como trombopprofilaxis anticoagulante en niños hospitalizados por síndrome inflamatorio multisistémico con niveles marcadamente elevados de dímero D o factores de riesgo clínicos para enfermedad tromboembólica venosa. Para los niños clínicamente inestables o con insuficiencia renal grave, sugerimos el uso de heparina no fraccionada mediante infusión intravenosa continua como trombopprofilaxis anticoagulante.(Goldenberg et al., 2020)

La Asociación Española de Pediatría (AEP), de acuerdo al Consenso nacional sobre diagnóstico, estabilización y tratamiento del Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 (García-Salido & Tagarro García, 2020) recomienda la dosis profiláctica de enoxaparina subcutánea 1 mg/kg/día (si existe insuficiencia renal con filtrado glomerular menor de 30 mL/min/m², se utilizará una dosificación de 0,25 mg/kg cada 12 horas). Control de anti-Xa a las 48-72 horas (nivel recomendado 0,3-0,49), mantener hasta resolución del cuadro clínico y obtener cifras de dímero D normales, según los valores de referencia. Así mismo, en pacientes con tromboembolismo o sospecha de trombosis venosa profunda usar enoxaparina en dosis terapéutica a 1 mg/kg/dosis cada 12 horas subcutánea en dosis de anticoagulación (0,5-1 de anti Xa), con control de anti-Xa a las 48 horas (ajuste de dosis según referencia), se mantendrá esta dosis durante toda la estancia hospitalaria realizándose interconsulta al servicio de hematología previa al alta.

La Asociación Española de Pediatría (AEP), de acuerdo al Manejo Clínico del Ministerio de Sanidad en Noviembre 2020 (García et al., 2020) (Program, 2020) recomiendan el uso de Enoxaparina en dosis terapéutica en menores de 2 meses a 1.5 mg/kg/dosis cada 12 horas y en mayores de 2 meses 1 mg/kg/dosis cada 12 horas. La dosis profiláctica con enoxaparina en menores de 2 meses 0.75 mg/kg/dosis cada 12 horas y en mayores de 2

meses 0.5 mg/kg/dosis cada 12 horas o 1 mg/kg/dosis cada 24 horas. (Program, 2020) además menciona utilizar en dosis profiláctica en mayores de 60 kilos con enoxaparina de 40 mg al día y en pacientes críticos adolescentes dosis de 40 mg cada 12 horas. No utilizar en pacientes con daño renal y filtrado glomerular menor de 30 ml/min. (Program, 2020)

Dosis de aspirina de 3-5 mg/kg/día como dosis máxima 81 mg al día y continuarla por 4-6 semanas hasta normalización de las arterias coronarias. (Bansal et al., 2021; Henderson et al., 2021) (Elias et al., 2020) (Program, 2020)

Heparina no fraccionada a dosis profiláctica de 10 UI/kg/h IV en infusión continua. (Program, 2020)

Heparina no fraccionada a dosis terapéutica de 10-20 UI/kg/h IV en infusión continua (Program, 2020)

La heparinización sistémica en recién nacidos y lactantes es en infusión intravenosa, con una dosis inicial de impregnación a 75 UI/kg, administradas durante 10 minutos seguida de una dosis de mantenimiento a 28 UI/kg/h, ajustando la dosis acorde el tiempo de tromboplastina parcial activada (TPTa) en 60-85 segundos, además de un valor de anti-Xa de 0.3-0.7. (Kraus & Fapha, 2014)

En niños mayores de 1 año la dosis inicial de heparina es de 75 UI/kg, seguida de dosis de mantenimiento 20 UI/kg/h, ajustando la dosis acorde el tiempo de tromboplastina parcial activada (TPTa) en 60-85 segundos, con un valor de anti-Xa de 0.3-0.7. (Kraus & Fapha, 2014)

La duración con el tratamiento de heparina debe ser de mínimo cinco días, extendiéndose hasta siete a diez días. (Kraus & Fapha, 2014)

Se debe obtener sangre para TPTa 4 horas después de la dosis de impregnación de heparina y 4 horas después de cada cambio de velocidad de infusión, así como biometría hemática completa y TPTa a diario una vez que se mantenga en niveles terapéuticos. (Kraus & Fapha, 2014)

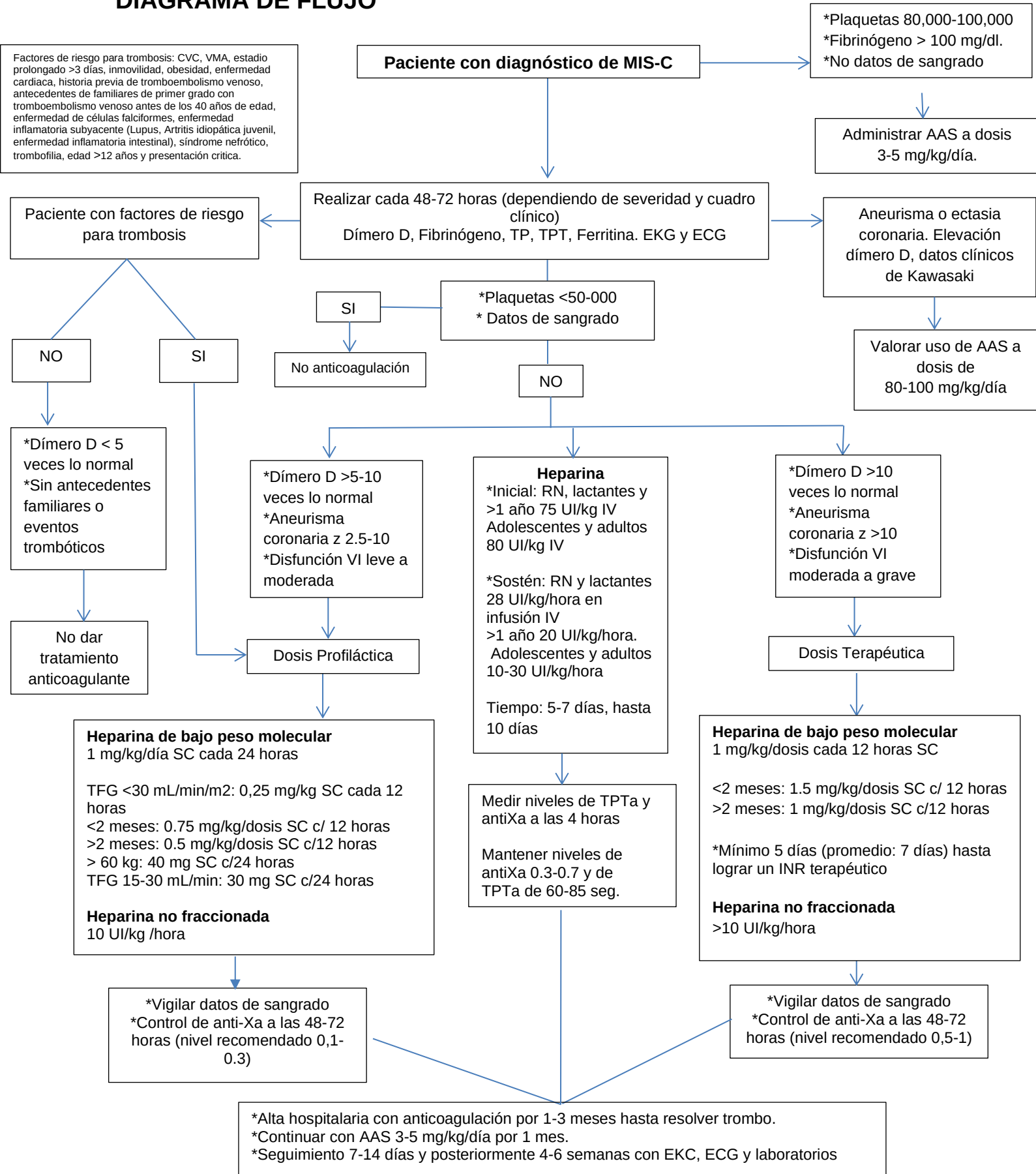
(Sperotto et al., 2021) Concuerdan con otros estudios reportados en el uso la anticoagulación en MIS-C, es importante iniciar la terapia acorde a las pruebas de coagulación y presentación clínica del paciente. Los pacientes con evidencia de

afectación miocárdica o dilatación de las arterias coronarias pueden beneficiarse de la terapia antigregante plaquetaria y la anticoagulación profiláctica, puede considerar la anticoagulación terapéutica en pacientes con dímero D ≥ 3 mg/ml, trombosis documentada, arritmia, disfunción ventricular moderada a grave o aneurisma de la arteria coronaria gigante.

Es posible que muchos niños y adultos jóvenes no requieran ingreso a un hospital por COVID-19, no obstante, los exámenes de laboratorio y el cuadro clínico con enfermedad más grave como MIS-C puede ser similar al de los pacientes adultos mayores, observándose coagulopatía, elevación del dímero D y aumento de la tasa de TEV, en particular en aquellos con complicaciones respiratorias graves. En los estudios reportados por (Del Borrello et al., 2021; Mitchell et al., 2021) describen que se necesitan más datos para guiar la tromboprofilaxis en este grupo de edad de pacientes pediátricos, sin embargo, (Del Borrello et al., 2021; Mitchell et al., 2021) mencionan que en pacientes con factores de riesgo protromboticos puede valorarse ofrecer manejo profiláctico con anticoagulación.

A continuación, presentamos el diagrama de flujo propuesto por este proyecto donde se realizará un análisis descriptivo del mismo en base a la bibliografía ya presentada y analizada en forma conjunta.

DIAGRAMA DE FLUJO



ANÁLISIS ALGORITMO

Una vez establecido el diagnóstico de MIS-C, se deben de realizar las pruebas complementarias de coagulación como son Dímero D, Fibrinógeno, recuento plaquetario biometría hemática y tiempos de coagulación para conocer el riesgo de trombosis aunado esto a los datos clínicos que presente el paciente.

Se recomienda a todo paciente realizar Ecocardiograma y Ecocardiografía para conocer si existe alteración a nivel cardiaco funcional o anatómico, para completar el protocolo diagnóstico y riesgo de trombosis. Sin embargo, no todos los hospitales cuentan con el servicio de cardiología pediátrica con disponibilidad de un ecocardiograma portátil que pueda acudir a pie de cama a realizar los estudios necesarios para determinar las alteraciones cardiacas anatomicas y funcionales, por lo que, su utilización queda limitada y a disponibilidad de cada institución.

Si el paciente cuenta con factores de riesgo para trombosis, se recomienda iniciar anticoagulación profiláctica, en aquellos casos que no cuenten con factores de riesgo de trombosis y cuenten con un Dímero D menor a 5 veces lo normal, sin antecedentes familiares o eventos trombóticos, no se debe de iniciar manejo anticoagulante. Es importante tomar en cuenta que no todos los pacientes pediátricos con COVID requieren anticoagulación o antiagregantes plaquetarios, en la mayoría de los estudios publicados es baja la presentación de trombosis en pacientes pediátricos y se debe de valorar el riesgo y beneficio del uso o no de anticoagulación en estos pacientes.

Un recuento de plaquetas mayor de 80-100 mil, fibrinógeno mayor a 100 mg/dl y sin datos de sangrado, se debe de iniciar tratamiento con ácido acetilsalicílico a dosis antiplaquetaria de 3-5mg/kg/día en todos los pacientes hospitalizados con diagnóstico de MIS-C. Así mismo, valorar el uso de dosis antiinflamatoria de 80-100mg/kg/día en aquellos pacientes que presentes datos en el ecocardiograma o estudios de imagen de aneurisma coronario, elevación de dímero D o datos clínicos de Kawasaki, ya que es muy importante evitar la complicación más seria o grave de la enfermedad que en este caso sería un aneurisma coronario, Los factores predisponentes son el aumento de la adhesión plaquetaria, la inflamación y la disfunción endotelial, es por eso que es importante utilizar dosis elevadas de ácido acetilsalicílico en estos pacientes. Hasta el

momento las recomendaciones son administrar dosis antiinflamatorias hasta 48-72 horas después de que desaparece la fiebre y posteriormente continuar con dosis antiagregante plaquetaria en una sola dosis hasta tener un control ecocardiográfico normal o que hayan desaparecido éstos. Estos estudios de laboratorio y medicamentos se obtienen con facilidad en casi todos los hospitales, favoreciendo su administración temprana y eficaz. Si se cuenta con plaquetas menores a 50 mil y datos de sangrado, se debe de evitar administrar anticoagulación y valorar a criterio de cada hospital, recuento de plaquetas mayor 50-100 mil y sin datos de sangrado, es recomendable iniciar anticoagulación con heparina en los pacientes con MISC, iniciando con dosis de 75U/kg intravenoso en los pacientes recién nacidos, lactantes y mayores de un año. En los adolescentes y adultos se recomienda 80U/kg como dosis inicial. Continuar con dosis de mantenimiento en infusión continua intravenosa a 28U/kg/hora en los menores de un año, 20U/kg/hora en mayores de 1 año y 10-30U/Kg/hora en adolescentes y adultos. El tratamiento se recomienda por 5 a 7 días, incluso hasta 10 días. Se debe medir el TPTa 4 h después de la dosis de impregnación de heparina y 4 h después de cada cambio de velocidad de infusión, así como biometría hemática completa y TPTa a diario una vez que el éste tiene un nivel terapéutico, además de mantener valor de anti-Xa de 0.3-0.7.

Valores de Dímero D entre 5 a 10 veces mayor a lo normal, con aneurisma coronario con z score entre 2.5 a 10 y disminución leve a moderada del ventrículo izquierdo, iniciar manejo con anticoagulación a dosis profiláctica con heparina de bajo peso molecular a dosis de 1mg/kg/día subcutáneo una vez al día o heparina no fraccionada a 10UI/kg/hora. Existen otras dosis específicas para heparina de bajo peso molecular de acuerdo a si cuenta con una tasa de filtrado glomerular menor 30ml/min/m² de 0.25mg/kg subcutáneo cada 12 horas, si la tasa de filtrado glomerular es de 15-30ml/min/m² administrar 30mg subcutáneo cada 24 horas. Si el paciente es menor de dos meses de edad se recomienda dosis de 0.75mg/kg/dosis cada 12 horas y si es mayor de dos meses 0.5mg/kg/dosis cada 12 horas subcutánea. La mayoría de los artículos recomiendan la dosis estándar de 1mg/kg/día subcutáneo para niños y en adultos de 40mg al día. Esta recomendación es de utilidad si se cuenta con el estudio de imagen, sin embargo, en la mayoría de los hospitales solo se cuenta con laboratorio de dímero D, agregando la clínica del paciente,

con lo que, se podría valorar el uso o no de anticoagulación dependiendo del criterio de cada institución hospitalaria.

Valores de Dímero D mayor a 10 veces su valor normal, aneurisma coronario con z score mayor 10 y disfunción del ventrículo izquierdo moderada a grave, se recomienda iniciar dosis terapéutica con anticoagulación a base de heparina de bajo peso molecular con dosis establecida de 1mg/kg/dosis cada 12 horas subcutáneo o con heparina no fraccionada dosis de más de 10U/kg/hora. En los pacientes menores de dos meses administrar heparina de bajo peso molecular a dosis de 1.5mg/kg/dosis subcutánea cada 12 horas y en mayores de dos meses 1 mg/kg/dosis cada 12 horas. El tratamiento se recomienda mínimo 5 días hasta un promedio de 7 días o lograr un INR terapéutico.

Se debe de vigilar datos de sangrado y medir las concentraciones de anti-Xa a las 48-72 horas de iniciar la anticoagulación con heparina. Sin embargo, la disponibilidad de este laboratorio no se encuentra con facilidad en la mayor parte de los hospitales, por lo que, este nivel de recomendación tiene baja utilidad.

Al egreso del paciente continuar con dosis de ácido acetilsalicílico de 3 a 5 mg/kg/día por un mes y uso de anticoagulación con heparina por un mes o hasta resolverse el trombo. El seguimiento posterior al alta de estos pacientes es continuar con control de laboratorio e imagen de preferencia a la semana y dos semanas, posteriormente al mes y en algunos casos continuar hasta un año la vigilancia, dependiendo de la gravedad que haya presentado.

CONCLUSIONES

La pandemia de la Enfermedad del Coronavirus 2019 (COVID-19), nos ha rodeado con su implacable marcha mundial con un número creciente de afección en la población pediátrica. Esta enfermedad se ha manifestado como un Síndrome Inflamatorio Multisistémico en niños (MIS-C), el cual, se asocia a marcadores inflamatorios significativamente elevados y factores de coagulación alterados, originando un estado procoagulante impulsado por la inflamación, que conlleva a complicaciones a nivel multiorgánico, sobre todo a nivel cardíaco y hematológico, afortunadamente los estudios reportados hasta la fecha han demostrado que existe una menor incidencia de casos en los pacientes pediátricos en comparación a la población adulta. Además, se ha reportado en los estudios recientes que el uso de anticoagulación se asocia a menor presentación de complicaciones o de eventos trombóticos, en comparación con aquellos pacientes a los que no se les ofreció terapia anticoagulante, sobre todo con factores de riesgo para enfermedad tromboembólica venosa.

Por lo anterior, se recomienda el uso de anticoagulantes a dosis profiláctica y terapéutica con heparina regular, heparina de bajo peso molecular o heparina no fraccionada en los niños hospitalizados por Síndrome Inflamatorio Multisistémico (MIS-C), que cuenten con factores de riesgo para trombosis venosa o presenten alteración a nivel cardíaco, con niveles de laboratorio elevados de Dímero D mayores a 1500.

El uso de Heparina de bajo peso molecular es a dosis profiláctica de 1 mg/kg/día subcutáneo cada 24 horas. En menores de 2 meses a 0.75 mg/kg/dosis subcutánea cada 12 horas y en mayores de 2 meses a 0.5 mg/kg/dosis cada 12 horas. Otra dosis propuesta es en mayores de 60 kg a 40 mg subcutánea cada 24 horas. Si cuenta con TFG <30 mL/min/m² de 0,25 mg/kg cada 12 horas y con TFG 15-30 mL/min de 30 mg cada 24 horas, la dosis de heparina no fraccionada es de 10 UI/kg/h intravenosa. El tratamiento se recomienda por 5 a 7 días.

La dosis terapéutica de Heparina de bajo peso molecular es de 1 mg/kg/dosis cada 12 horas subcutánea. En menores de 2 meses a 1.5 mg/kg/dosis cada 12 horas y en mayores 2 meses de 1 mg/kg/dosis cada 12 horas, la dosis de heparina no fraccionada es de mayor de 10 UI/kg /h intravenosa recomendándose el tratamiento por 5 a 7 días.

El uso de Heparina regular recomendada intravenosa es de una dosis inicial acorde la edad de 75 UI/kg en recién nacidos, lactante y mayores de un año, con una dosis de 80 UI/kg en adolescentes y adultos, posteriormente la dosis de mantenimiento en infusión continua es en recién nacidos a 28 UI/Kg/h, en mayores de 1 año a 20 UI/kg/h y en adolescente y adultos de 10-30 UI/kg/h con un plan terapéutico de 5 a 7 días, incluso hasta 10 días.

Se recomienda llevar un monitoreo de los niveles de tiempos de coagulación y antiXa, sin embargo, este último no se cuenta con facilidad en todas las instituciones, por lo que, un control con tiempos de coagulación, biometría hemática y dímero D son suficientes para el monitoreo y el manejo dinámico de los pacientes anticoagulados.

Es de suma importancia el seguimiento ambulatorio de los pacientes con patologías trombóticas o disfunción miocárdica por COVID 19 y que fueron sometidos a anticoagulación o antiagregantes plaquetarios, esta vigilancia debe de ser estrecha por cardiología pediátrica llevando un seguimiento de ecocardiogramas a los 7 o 14 días de inicio del padecimiento, al mes y posteriormente al año.

El uso de ácido acetilsalicílico en todos los niños hospitalizados por MIS-C con características clínicas de enfermedad de Kawasaki a dosis antiagregante plaquetario de 3-5 mg/kg/día, continuando con el tratamiento por un tiempo de 4 a 6 semanas posterior a su egreso hospitalario y con controles de laboratorio y Ecocardiograma.

Si bien queda mucho por aprender sobre MIS-C aún se continúa recopilando información invaluable sobre cómo se presenta e impacta en los niños a corto y largo plazo con nuevos datos que surgen cada día para mejorar la atención de estos pacientes, ante los nuevos hallazgos encontrados a medida que se conoce más sobre esta enfermedad.

REFEENCIAS

- Bansal, N., Azeka, E., Neunert, C., Kim, J. S., Murray, J., May, L., Kirk, C., Lorts, A., Rosenthal, D., & VanderPluym, C. (2021). Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with COVID-19 Anti-thrombosis Guideline of Care for Children by Action. *Pediatric Cardiology*, 0123456789. <https://doi.org/10.1007/s00246-021-02651-9>
- Bikdeli, B., Madhavan, M. V., Jimenez, D., Chuich, T., Dreyfus, I., Driggin, E., Nigoghossian, C. Der, Ageno, W., Madjid, M., Guo, Y., Tang, L. V., Hu, Y., Giri, J., Cushman, M., Quéré, I., Dimakakos, E. P., Gibson, C. M., Lippi, G., Favaloro, E. J., ... Lip, G. Y. H. (2020). COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(23), 2950–2973. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>
- Calvo Rey Milagros García-López Hortelano José Tomás Ramos Fernando Baquero Marisa Navarro Carlos Rodrigo Olaf Neth Victoria Fumadó, C., Aguilera, D., Epalza, C., Moraleta, C., Escosa, L., Sainz, T., del Rosal, T., José Mellado, M., Carlos de Carlos Vicente José Luis Vázquez Martínez María Slocker Barrio Amaya Bustinza Arriortua Iolanda Jordán Garcia Juan José Menéndez Suso Javier Pilar Orive Otros colaboradores, J., Nuñez, E., Isabel Barrio, M., Pérez, A., Pérez-Lescure, J., & Espinosa, L. (2020). DOCUMENTO DE MANEJO CLINICO DEL PACIENTE PEDIÁTRICO CON INFECCION POR SARS-CoV-2 Extracto del Documento de Manejo Clínico del Ministerio de Sanidad Redactores pertenecientes a la Asociación Española de Pediatría (AEP): Sociedad Española de Infectología Pe. *Asociación Española de Pediatría*, 1–17. <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/>
- Connors, J., Connors, J. M., & Levy, J. H. (2021). <Blood.2020006000.Pdf>. <https://ashpublications.org/blood/article-pdf/doi/10.1182/blood.2020006000/1725756/blood.2020006000.pdf>
- Del Borrello, G., Giraudo, I., Bondone, C., Denina, M., Garazzino, S., Linari, C.,

- Mignone, F., Pruccoli, G., Scolfaro, C., Spadea, M., Pollio, B., & Saracco, P. (2021). SARS-COV-2–associated coagulopathy and thromboembolism prophylaxis in children: A single-center observational study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 19(2), 522–530. <https://doi.org/10.1111/jth.15216>
- Dufort, E. M., Koumans, E. H., Chow, E. J., Rosenthal, E. M., Muse, A., Rowlands, J., Barranco, M. A., Maxted, A. M., Rosenberg, E. S., Easton, D., Udo, T., Kumar, J., Pulver, W., Smith, L., Hutton, B., Blog, D., & Zucker, H. (2020). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *New England Journal of Medicine*, 383(4), 347–358. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2021756>
- Elias, M. D., McCrindle, B. W., Larios, G., Choueiter, N. F., Dahdah, N., Harahsheh, A. S., Jain, S., Manlhiot, C., Portman, M. A., Raghuveer, G., Giglia, T. M., & Dionne, A. (2020). Management of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With COVID-19: A Survey From the International Kawasaki Disease Registry. *CJC Open*, 2(6), 632–640. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2020.09.004>
- Feldstein, L. R., Rose, E. B., Horwitz, S. M., Collins, J. P., Newhams, M. M., Son, M. B. F., Newburger, J. W., Kleinman, L. C., Heidemann, S. M., Martin, A. A., Singh, A. R., Li, S., Tarquinio, K. M., Jaggi, P., Oster, M. E., Zackai, S. P., Gillen, J., Ratner, A. J., Walsh, R. F., ... Randolph, A. G. (2020). Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *New England Journal of Medicine*, 383(4), 334–346. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2021680>
- Feldstein, L. R., Tenforde, M. W., Friedman, K. G., Newhams, M., Rose, E. B., Dapul, H., Soma, V. L., Maddux, A. B., Mourani, P. M., Bowens, C., Maamari, M., Hall, M. W., Riggs, B. J., Giuliano, J. S., Singh, A. R., Li, S., Kong, M., Schuster, J. E., McLaughlin, G. E., ... Randolph, A. G. (2021). Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared with Severe Acute COVID-19. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 325(11), 1074–1087. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.2091>
- García-Salido, A., & Tagarro García, A. (2020). Consenso nacional sobre estabilización y tratamiento del Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS). *Asociación Española de Pediatría (AEP)*, 2, 1–42.
- Goldenberg, N. A., Sochet, A., Albisetti, M., Biss, T., Bonduel, M., Jaffray, J., MacLaren,

- G., Monagle, P., O'Brien, S., Raffini, L., Revel-Vilk, S., Sirachainan, N., Williams, S., Zia, A., & Male, C. (2020). Consensus-based clinical recommendations and research priorities for anticoagulant thromboprophylaxis in children hospitalized for COVID-19–related illness. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(11), 3099–3105. <https://doi.org/10.1111/jth.15073>
- Henderson, L. A., Canna, S. W., Friedman, K. G., Gorelik, M., Lapidus, S. K., Bassiri, H., Behrens, E. M., Ferris, A., Kernan, K. F., Schulert, G. S., Seo, P., Son, M. B. F., Tremoulet, A. H., Yeung, R. S. M., Mudano, A. S., Turner, A. S., Karp, D. R., & Mehta, J. J. (2021). American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS–CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2. *Arthritis and Rheumatology*, 73(4), e13–e29. <https://doi.org/10.1002/art.41616>
- Kraus, D. H., & Fapha, P. (2014). *MANUAL DE PRESCRIPCIÓN PEDIÁTRICA* (14th ed.). Lexi-Comp.
- Loi, M., Branchford, B., Kim, J., Self, C., & Nuss, R. (2020). COVID-19 anticoagulation recommendations in children. *Pediatric Blood and Cancer*, 67(9), 17–19. <https://doi.org/10.1002/pbc.28485>
- Mitchell, W. B., Davila, J., Keenan, J., Jackson, J., Tal, A., Morrone, K. A., Silver, E. J., O'Brien, S., & Manwani, D. (2021). Children and young adults hospitalized for severe COVID-19 exhibit thrombotic coagulopathy. *Pediatric Blood and Cancer*, 68(7), 1–7. <https://doi.org/10.1002/pbc.28975>
- Program, C. P. (2020). *Guideline : Management of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children , INPATIENT Clinical algorithm :*
- Shannon, K. (1983). The Harriet Lane Handbook. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2(3), 267. <https://doi.org/10.1097/00006454-198305000-00027>
- Sperotto, F., Friedman, K. G., Son, M. B. F., VanderPluym, C. J., Newburger, J. W., & Dionne, A. (2021). Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. *European Journal of Pediatrics*, 180(2), 307–322. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03766-6>
- Wiersinga, W. J., Rhodes, A., Cheng, A. C., Peacock, S. J., & Prescott, H. C. (2020).

Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 324(8), 782–793. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>

ANEXOS

Tabla No. 1 Ajuste de dosis de Enoxaparina

Ajuste de dosis de enoxaparina

Antifactor Xa	Ajuste de dosis	Tiempo para repetir la concentración de antifactor Xa
< 0.35 U/mL	Aumentar la dosis 25%	4 h después de la siguiente dosis
0.35 a 0.49 U/mL	Aumentar la dosis 10%	4 h después de la siguiente dosis
0.5 a 1 U/mL	Mantener la misma dosis	Al siguiente día, después a la semana siguiente, luego cada mes (4 h después de la dosis)
1.1 a 1.5 U/mL	Disminuir la dosis 20%	Antes de la siguiente dosis
1.6 a 2 U/mL	Suspender la dosis durante 3 h y disminuirla 30%	Antes de la siguiente dosis, luego 4 h después de la siguiente dosis
> 2 U/mL	Detener todas las dosis hasta que el antifactor Xa sea de 0.5 U/mL; después disminuir la dosis 40%	Antes de la siguiente dosis y cada 12 h hasta que el antifactor Xa sea < 0.5 U/mL

Modificado de Monagle P, Michelson AD, Bovill E, et al. Antithrombotic Therapy in Children. *Chest*. 2001;119:344S-70S.

Fuente: Kraus, D. H., & Fapha, P. (2014). *MANUAL DE PRESCRIPCIÓN PEDIÁTRICA* (14th ed.). Lexi-Comp

Tabla No. 2 Ajuste de dosis de Heparina

TPTa (segundos)	Ajuste de dosis	Tiempo para repetir el TPTa
< 50	Administrar un bolo de 50 U/kg y aumentar 10% la velocidad de infusión	4 h después de cambiar de velocidad
50 a 59	Aumentar 10% la velocidad de infusión	4 h después de cambiar de velocidad
60 a 85	Mantener la misma velocidad de infusión	Al día siguiente
86 a 95	Disminuir 10% la velocidad de infusión	4 h después de cambiar de velocidad
96 a 120	Detener la infusión durante 30 min y disminuir 10% su velocidad	4 h después de cambiar la velocidad
> 120	Detener la infusión durante 60 min y disminuir 15% su velocidad	4 h después de cambiar la velocidad

Modificado de Monagle P, Michelson AD, Bovill E, et al. Antithrombotic Therapy in Children. *Chest*. 2001;119:344S-70S.

Fuente: Kraus, D. H., & Fapha, P. (2014). *MANUAL DE PRESCRIPCIÓN PEDIÁTRICA* (14th ed.). Lexi-Comp.

Protocol for systemic unfractionated heparin administration and adjustment for pediatric patients

1. UFH loading dose: 75 units/kg IV over 10 minutes.					
2. Initial maintenance dose: ■ Infants <1 year: 28 units/kg per hour ■ Children ≥1 year: 20 units/kg per hour					
3. Adjust UFH to maintain antifactor Xa activity 0.35 to 0.7 units/mL. In most children, this corresponds to a goal aPTT of 60 to 85 seconds. aPTT testing can be used to facilitate dose adjustments, but only after establishing that the aPTT range corresponds to the target antifactor Xa range in the individual patient. Initial testing is performed 4 to 6 hours after starting the infusion.					
Anti-Xa (units/mL)	aPTT (seconds)	Bolus (units/kg)	Hold infusion (minutes)	Rate change	Repeat anti-Xa/aPTT
≤0.1	<50	50	0	Increase 10%	4 hours
0.11 to 0.34	50 to 59	0	0	Increase 10%	4 hours
0.35 to 0.7	60 to 85	0	0	No change	4 hours, then daily once 2 consecutive values are in range
0.71 to 0.99	86 to 95	0	0	Decrease 10%	4 hours
1.0 to 1.19	96 to 120	0	30	Decrease 10%	4 hours
≥1.2	>120	0	60	Decrease 15%	4 hours
4. When anti-Xa/aPTT values are therapeutic, monitor anti-Xa/aPTT and CBC daily.					

UFH: unfractionated heparin; IV: intravenous; aPTT: activated partial thromboplastin time; CBC: complete blood count.

* If both anti-Xa activity and aPTT are monitored and there is a disconnect between the two values such that the aPTT is >150 yet the anti-Xa level is subtherapeutic, the UFH should **not** be increased to achieve the desired therapeutic anti-Xa level since there are reports of bleeding complications occurring in this setting, particularly in neonates. Consultation with a pediatric hematologist is recommended in such cases.

References:

1. Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, 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.
2. Trucco M, Lehmann CU, Mollenkopf N, et al. Retrospective cohort study comparing activated partial thromboplastin time versus anti-factor Xa activity nomograms for therapeutic unfractionated heparin monitoring in pediatrics. *J Thromb Haemost* 2015; 13:788.

Original table modified for this publication. From: Michelson AD, Bovill E, Andrew M. Antithrombotic therapy in Children. *Chest* 1995; 108:506S. Table used with the permission of Elsevier, Inc. All rights reserved.

Tabla No. 3 Valores normales de pruebas de coagulación

ClinicalKey.com by Elsevier on May 16, 2020. For personal use only. No other uses without permission. Copyright ©2020, Elsevier Inc. All rights reserved.

TABLE 14.11

AGE-SPECIFIC COAGULATION VALUES

Coagulation Test	Preterm Infant (30–36 Weeks), Day of Life 1 ^a	Term Infant, Day of Life 1	Day of Life 3	1 Month–1 Year	1–5 Years	6–10 Years	11–16 Years	Adult
PT (s)	13.0 (10.6–16.2)	15.6 (14.4–16.4)	14.9 (13.5–16.4)	13.1 (11.5–15.3)	13.3 (12.1–14.5)	13.4 (11.7–15.1)	13.8 (12.7–16.1)	13.0 (11.5–14.5)
INR		1.26 (1.15–1.35)	1.20 (1.05–1.35)	1.00 (0.86–1.22)	1.03 (0.92–1.14)	1.04 (0.87–1.20)	1.08 (0.97–1.30)	1.00 (0.80–1.20)
aPTT (s) ^b	53.6 (27.5–79.4)	38.7 (34.3–44.8)	36.3 (29.5–42.2)	39.3 (35.1–46.3)	37.7 (33.6–43.8)	37.3 (31.8–43.7)	39.5 (33.9–46.1)	33.2 (28.6–38.2)
Fibrinogen (g/L)	2.43 (1.50–3.73)	2.80 (1.92–3.74)	3.30 (2.83–4.01)	2.42 (0.82–3.83)	2.82 (1.62–4.01)	3.04 (1.99–4.09)	3.15 (2.12–4.33)	3.1 (1.9–4.3)
Bleeding time (min) ^a				6 (2.5–10)		7 (2.5–13)	5 (3–8)	4 (1–7)
Thrombin time (s)	14 (11–17)	12 (10–16) ^a		17.1 (16.3–17.6)	17.5 (16.5–18.2)	17.1 (16.1–18.5)	16.9 (16.2–17.6)	16.6 (16.2–17.2)
Factor II (U/mL)	0.45 (0.20–0.77)	0.54 (0.41–0.69)	0.62 (0.50–0.73)	0.90 (0.62–1.03)	0.89 (0.70–1.09)	0.89 (0.67–1.10)	0.90 (0.61–1.07)	1.10 (0.78–1.38)
Factor V (U/mL)	0.88 (0.41–1.44)	0.81 (0.64–1.03)	1.22 (0.92–1.54)	1.13 (0.94–1.41)	0.97 (0.67–1.27)	0.99 (0.56–1.41)	0.89 (0.67–1.41)	1.18 (0.78–1.52)
Factor VII (U/mL)	0.67 (0.21–1.13)	0.70 (0.52–0.88)	0.86 (0.67–1.07)	1.28 (0.83–1.60)	1.11 (0.72–1.50)	1.13 (0.70–1.56)	1.18 (0.69–2.00)	1.29 (0.61–1.99)
Factor VIII (U/mL)	1.11 (0.50–2.13)	1.82 (1.05–3.29)	1.59 (0.83–2.74)	0.94 (0.54–1.45)	1.10 (0.36–1.85)	1.17 (0.52–1.82)	1.20 (0.59–2.00)	1.60 (0.52–2.90)
vWF (U/mL) ^a	1.36 (0.78–2.10)	1.53 (0.50–2.87)			0.82 (0.47–1.04)	0.95 (0.44–1.44)	1.00 (0.46–1.53)	0.92 (0.5–1.58)
Factor IX (U/mL)	0.35 (0.19–0.65)	0.48 (0.35–0.56)	0.72 (0.44–0.97)	0.71 (0.43–1.21)	0.85 (0.44–1.27)	0.96 (0.48–1.45)	1.11 (0.64–2.16)	1.30 (0.59–2.54)

ClinicalKey.com by Elsevier on May 16, 2020. For personal use only. No other uses without permission. Copyright ©2020, Elsevier Inc. All rights reserved.

TABLE 14.11

AGE-SPECIFIC COAGULATION VALUES—Cont'd.

Factor X (U/mL)	0.41 (0.11–0.71)	0.55 (0.46–0.67)	0.60 (0.46–0.75)	0.95 (0.77–1.22)	0.98 (0.72–1.25)	0.97 (0.68–1.25)	0.91 (0.53–1.22)	1.24 (0.96–1.71)
Factor XI (U/mL)	0.30 (0.08–0.52)	0.30 (0.07–0.41)	0.57 (0.24–0.79)	0.89 (0.62–1.25)	1.13 (0.65–1.62)	1.13 (0.65–1.62)	1.11 (0.65–1.39)	1.12 (0.67–1.96)
Factor XIII (U/mL)	0.38 (0.10–0.66)	0.58 (0.43–0.80)	0.53 (0.14–0.80)	0.79 (0.20–1.35)	0.85 (0.36–1.35)	0.81 (0.26–1.37)	0.75 (0.14–1.17)	1.15 (0.35–2.07)
PK (U/mL) ^a	0.33 (0.09–0.57)	0.37 (0.18–0.69)			0.95 (0.65–1.30)	0.99 (0.66–1.31)	0.99 (0.53–1.45)	1.12 (0.62–1.62)
HMWK (U/mL) ^a	0.49 (0.09–0.89)	0.54 (0.06–1.02)			0.98 (0.64–1.32)	0.93 (0.60–1.30)	0.91 (0.63–1.19)	0.92 (0.50–1.36)
Factor XIIIa (U/mL) ^a	0.70 (0.32–1.08)	0.79 (0.27–1.31)			1.08 (0.72–1.43)	1.09 (0.65–1.51)	0.99 (0.57–1.40)	1.05 (0.55–1.55)
Factor XIIIs (U/mL) ^a	0.81 (0.35–1.27)	0.76 (0.30–1.22)			1.13 (0.69–1.56)	1.16 (0.77–1.54)	1.02 (0.60–1.43)	0.97 (0.57–1.37)
D-dimer		1.47 (0.41–2.47)	1.34 (0.58–2.74)	0.22 (0.11–0.42)	0.25 (0.09–0.53)	0.26 (0.10–0.56)	0.27 (0.16–0.39)	0.18 (0.05–0.42)
FDPs ^a								Borderline titer = 1:25–1:50 Positive titer <1:50

Continued

^aData from Andrew M, Paes B, Milner R, et al. Development of the human anticoagulant system in the healthy premature infant. *Blood*. 1987;70:165–172; Andrew M, Paes B, Milner R, et al. Development of the human anticoagulant system in the healthy premature infant. *Blood*. 1988;72(5):1651–1657; and Andrew M, Vegh P, Johnston M, et al. Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood*. 1992;8:1998–2005.

^baPTT values may vary depending on reagent.

α_2 -AP, α_2 -Antiplasmin; α_2 -AT, α_2 -antitrypsin; α_2 -M, α_2 -macroglobulin; aPTT, activated partial thromboplastin time; ATIII, antithrombin III; FDPs, fibrin degradation products; HMWK, high-molecular-weight kininogen; INR, international normalized ratio; PAI, plasminogen activator inhibitor; PK, prekallikrein; PT, prothrombin time; TPA, tissue plasminogen activator; VIII, factor VIII procoagulant; vWF, von Willebrand factor.

Adapted from Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V, et al. Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories. *Thromb Haemost*. 2006;95:362–372.

Fuente: Shannon, K. (1983). The Harriet Lane Handbook. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2(3), 267. <https://doi.org/10.1097/00006454-198305000-00027>

Tabla No. 4 Anticoagulantes indicaciones y contraindicaciones

ClinicalKey.com by Elsevier on May 16, 2020. For personal use only. No other uses without permission. Copyright ©2020. Elsevier Inc. All rights reserved.

Chapter 14 Hematology 355

TABLE 14.14
ANTICOAGULANTS

Medication	Indication	Contraindications and Adverse Effects	Monitoring	Reversal
Heparin/UFH (IV)	Acute treatment VTE, acute ischemic stroke (AIS), cerebral venous sinus thrombosis (CVST) without ICH. Prevention of thrombosis with cardiac catheterization, cardiopulmonary bypass surgery, extracorporeal circuits.	Heparin hypersensitivity, major active or high risk bleeding, platelets <50,000, known/suspected HIT, concurrent epidural therapy. Cautious use in patients with high bleeding risk or platelets <50,000/mm ³ . Avoid IM injections and concurrent use drugs affecting platelet function (NSAIDs, aspirin, clopidogrel).	Anti-Xa level (goal 0.3–0.7 U/mL) or aPTT (1.5–2.5 times the control aPTT). The aPTT range in seconds (~50–80 sec) should be calibrated to anti-Xa of 0.3–0.7 U/mL.	Protamine sulfate
LMWH/enoxaparin (SQ)	Initial or ongoing therapy for VTE, CVST, AIS with cardioembolic source, recurrent AIS. Patients with history or risks for HIT.	HIT (lower risk than UFH) Chronic use (>6 months) use may decrease bone density.	Anti-Xa activity (goal 0.5–1 U/mL thrombosis, 0.1–0.3 U/mL for prophylaxis).	Protamine sulfate (partial neutralization)
Warfarin (PO)	Long-term anticoagulation after bridge from UFH or LMWH for VTE, CVST, AIS. Recurrent idiopathic VTE.	Interactions with diet and medications (see Table EC 14.A). Adjust dose in liver dysfunction, avoid in severe liver failure. Limited safety and efficacy data in newborns <3 months. Warfarin-induced skin necrosis has been reported in patients initiated without bridging anticoagulation. Teratogenic.	INR (2–3 with target 2.5, except with prosthetic cardiac valves) measured every 1–4 weeks.	Vitamin K (see Table 14.17)

14

Fuente: Shannon, K. (1983). The Harriet Lane Handbook. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2(3), 267. <https://doi.org/10.1097/00006454-198305000-00027>

Tabla No. 5 Niveles de células sanguíneas

ClinicalKey.com by Elsevier on May 16, 2020. For personal use only. No other uses without permission. Copyright ©2020. Elsevier Inc. All rights reserved.

Chapter 14 Hematology 361

TABLE 14.1
AGE-SPECIFIC BLOOD CELL INDICES

Age	Hb (g/dL) ^a	HCT (%) ^a	MCV (fL) ^a	MCHC (g/dL RBC) ^a	Reticulocytes	WBCs (×10 ³ /mL) ^b	Platelets (10 ³ /mL) ^b
26–30 weeks gestation ^c	13.4 (11)	41.5 (34.9)	118.2 (106.7)	37.9 (30.6)	—	4.4 (2.7)	254 (180–327)
28 weeks	14.5	45	120	31.0	(5–10)	—	275
32 weeks	15.0	47	118	32.0	(3–10)	—	290
Term ^d (cord)	16.5 (13.5)	51 (42)	108 (98)	33.0 (30.0)	(3–7)	18.1 (9–30) ^e	290
1–3 days	18.5 (14.5)	56 (45)	108 (95)	33.0 (29.0)	(1.8–4.6)	18.9 (9.4–34)	192
2 weeks	16.6 (13.4)	53 (41)	105 (88)	31.4 (28.1)	—	11.4 (5–20)	252
1 month	13.9 (10.7)	44 (33)	101 (91)	31.8 (28.1)	(0.1–1.7)	10.8 (4–19.5)	—
2 months	11.2 (9.4)	35 (28)	95 (84)	31.8 (28.3)	—	—	—
6 months	12.6 (11.1)	36 (31)	76 (68)	35.0 (32.7)	(0.7–2.3)	11.9 (6–17.5)	—
6 months–2 years	12.0 (10.5)	36 (33)	78 (70)	33.0 (30.0)	—	10.6 (6–17)	(150–350)
2–6 years	12.5 (11.5)	37 (34)	81 (75)	34.0 (31.0)	(0.5–1.0)	8.5 (5–15.5)	(150–350)
6–12 years	13.5 (11.5)	40 (35)	86 (77)	34.0 (31.0)	(0.5–1.0)	8.1 (4.5–13.5)	(150–350)
12–18 YEARS							
Male	14.5 (13)	43 (36)	88 (78)	34.0 (31.0)	(0.5–1.0)	7.8 (4.5–13.5)	(150–350)
Female	14.0 (12)	41 (37)	90 (78)	34.0 (31.0)	(0.5–1.0)	7.8 (4.5–13.5)	(150–350)
ADULT							
Male	15.5 (13.5)	47 (41)	90 (80)	34.0 (31.0)	(0.8–2.5)	7.4 (4.5–11)	(150–350)
Female	14.0 (12)	41 (36)	90 (80)	34.0 (31.0)	(0.8–4.1)	7.4 (4.5–11)	(150–350)

^aData are mean (±2 SD).
^bData are mean (±2 SD).
^cValues are from fetal samplings.
^d1 month, capillary hemoglobin exceeds venous: 1 hour: 3.6-g difference; 5 day: 2.2-g difference; 3 weeks: 1.1-g difference.
^eMean (95% confidence limits).

Hb, Hemoglobin; HCT, hematocrit; MCHC, mean cell hemoglobin concentration; MCV, mean corpuscular volume; RBC, red blood cell; WBC, white blood cell.
 Data from Forestier F, Dattos F, Galacteros F, et al. Hematologic values of 163 normal fetuses between 18 and 30 weeks of gestation. *Pediatr Res*. 1986;20:342; Oski FA, Naiman JL. *Hematological Problems in the Newborn Infant*. Philadelphia: WB Saunders; 1982; Nathan D, Oski FA. *Hematology of Infancy and Childhood*. Philadelphia: WB Saunders; 1998; Matoth Y, Zaizor K, Varsano I, et al. Postnatal changes in some red cell parameters. *Acta Paediatr Scand*. 1971;60:317; and Wintrobe MM. *Clinical Hematology*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999.

Fuente: Shannon, K. (1983). The Harriet Lane Handbook. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2(3), 267. <https://doi.org/10.1097/00006454-198305000-00027>

Classification of coronary artery abnormalities in children with Kawasaki disease^[1,2]

Classification	Size of coronary artery abnormality*
No coronary involvement	Z-score always <2 and no more than a 0.9 decrease in Z-score during follow-up
Dilation only	Z-score 2 to <2.5 or if initially <2, a ≥ 1 decrease in Z-score during follow-up [¶]
Small aneurysm	Z-score ≥ 2.5 to <5
Medium aneurysm	Z-score of ≥ 5 to <10 and absolute dimension <8 mm
Large aneurysm or giant aneurysm	Z-score ≥ 10 or absolute dimension ≥ 8 mm

* Size is classified according to internal lumen diameter, normalized for body surface area as Z-scores or standard deviation units.

¶ Some children who have coronary artery dimensions within the normal range (ie, Z-score <2) have substantial reduction in coronary artery dimension over time, suggesting that the coronary artery was initially dilated. Such patients are categorized as "dilation only" despite always having coronary artery dimensions within the normal range.

References:

1. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. *Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. Circulation* 2017; 135:e927.
2. Manlhiot C, Millar K, Golding F, McCrindle BW. *Improved classification of coronary artery abnormalities based only on coronary artery z-scores after Kawasaki disease. Pediatr Cardiol* 2010; 31:242.

Valores de fibrinógeno

Los valores normales de fibrinógeno en plasma son en un rango de 1.5-4.5g/l.

El nivel crítico por debajo del cual existe la posibilidad de hemorragia, es aproximadamente 0.5-1.0g/l.

Fuente: Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Pediamécum. Edición 2015. ISSN 2531-2464. Disponible en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/fibrinogeno-humano>

El fibrinógeno se encuentra en concentraciones que van de 200 a 400 mg/dL.

Fuente: López-Santiago. Pruebas de Coagulación. Servicio de Hematología, Instituto Nacional de Pediatría. Acta Pediatr Mex. 2016 jul;37(4):241-245.

Valores de tiempos de coagulación

El tiempo de tromboplastina parcial activado normal es de 25 a 45 segundos.

El tiempo de trombina normal va de 9 a 35 segundos.

Tiempo de protrombina normal va de 10 a 14 segundos.

Dimero D menor a 500ng/ml

Fuente: López-Santiago. Pruebas de Coagulación. Servicio de Hematología, Instituto Nacional de Pediatría. Acta Pediatr Mex. 2016 jul;37(4):241-245.

ABREVIATURAS Y SIGNIFICADOS

COVID-19: es la enfermedad infecciosa causada por SARS-CoV-2 caracterizada fundamentalmente por síntomas respiratorios de gravedad variable

SARS-CoV-2: Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Grave

MIS-C: Síndrome inflamatorio multisistémico en niños

CID: coagulación intravascular diseminada

DD: dímero D

HBPM: Heparina de bajo peso molecular

HNF: Heparina no fraccionada

TEV: Enfermedad Tromboembólica Venosa

EP: Embolia pulmonar

CAA: aneurisma de la arteria coronaria

PCR: Proteína C reactiva

VSG: Velocidad de sedimentación globular

LDH: Lactato deshidrogenasa

TP: tiempo de protrombina

TPT: Tiempo de tromboplastina parcial

TPTa: Tiempo de tromboplastina parcial activado

INR: índice internacional normalizado

BNP: péptido natriurético de tipo B

NT-proBNP: péptido natriurético de tipo B N terminal

ECG: Electrocardiograma

IMC: índice de masa corporal

IL-6: interleucina-6

TNF: factor de necrosis tumoral

IL-10: interleucina 10

UCIP: Unidad de cuidados intensivos pediátricos

IV: intravenoso

SC: subcutáneo

RN: Recién nacido