



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

ESPECIALIZACIÓN EN BIOQUÍMICA CLÍNICA

**TRASTORNOS DE LA COAGULACIÓN ASOCIADOS A
COVID-19 EN PACIENTES PEDIÁTRICOS**

TESINA

**QUE PARA OBTENER EL:
GRADO DE ESPECIALISTA**

**EN:
ESPECIALIZACIÓN EN BIOQUÍMICA CLÍNICA**

PRESENTA:

Q.F.B. DIANA ARELLANO VILCHIS

TUTORA:

E.B.C. LINA TERESA ROMERO GUZMÁN



MÉXICO, CD.MX. 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Jurado asignado:

Presidente	Dra. Marta Menjívar Iraheta
Vocal	M. en C. Miriam Cruz Gómez
Secretario	Dra. Barbara Itzel Peña Espinoza
Primer suplente	Dr. Hugo Antonio Hernández Pérez
Segundo suplente	Dr. Jesús Norberto Lozano

Tutor:

E.B.C. Lina Teresa Romero Guzmán

Sustentante:

Q.F.B. Diana Arellano Vilchis

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi familia, amigos, compañeros y a mi tutora de este posgrado por toda su paciencia y apoyo. También agradezco a la universidad por brindarme tan buenos profesores e instalaciones durante todo mi trayecto educativo en la UNAM.

1. RESUMEN

Introducción. - Se ha observado que el COVID-19, enfermedad provocada por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2, en todo tipo de pacientes se asocia con resultados anómalos en las pruebas de coagulación sanguínea. Es preocupante la inusual formación de coágulos sanguíneos en pacientes pediátricos que pueden llegar a órganos como el pulmón, el corazón o el cerebro, y causar ataques cardíacos o accidentes cerebrovasculares con consecuencias fatales.

Objetivo. - Realizar una revisión bibliográfica de lo informado con relación a los trastornos de la coagulación asociados a COVID-19 en pacientes pediátricos, para recabar información útil sobre las alteraciones en los resultados de laboratorio (TP, TTP, Fib y DD) durante la historia natural de la enfermedad.

Metodología. - Se realizó una búsqueda retrospectiva para pacientes menores a 18 años, diagnosticados con COVID-19 y que presentaran resultados para las pruebas de coagulación, empleando los filtros de fecha y palabras clave siguientes: Fecha entre 01/Dic/2019 y 31/Dic/2021, y palabras COVID o SARS, Pediatric o Children y Coagulation.

Resultados. - Durante el diagnóstico de los pacientes, el total de los resultados anormales respecto al total de casos para cada prueba fue de: 50.7 % para TP, 30.9 % para TTPa, 59.2 % para dímero D y 33.3 % para fibrinógeno.

Conclusiones. - Se encontró que las pruebas de coagulación pueden dar información predictiva o diagnóstica útil en la infección por SARS-CoV-2 en pacientes pediátricos. Siendo DD y TP las pruebas que se ven mayormente afectadas en estos pacientes.

2. ÍNDICE GENERAL

	Página
1. RESUMEN	4
2. ÍNDICE GENERAL	5
3. ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS	7
4. ABREVIATURAS	8
5. INTRODUCCIÓN	11
6. ANTECEDENTES	12
6.1. De brote a pandemia	12
6.2. SARS-CoV-2	14
6.3. COVID-19	17
6.3.1. Transmisión	17
6.3.2. Infección	18
6.3.3. Inmunopatogénesis	19
6.3.4. Alteración de la hemostasia	22
6.3.5. Síntomas	22
6.3.6. Diagnóstico	23
7. JUSTIFICACIÓN	24
8. HIPÓTESIS	25
9. OBJETIVO	26
10. MATERIAL Y MÉTODOS	27
10.1. Criterios de inclusión	27

	Página
10.2. Criterios de exclusión	27
10.3. Equipo	27
10.4. Obtención de datos	27
10.5. Tabla de variables	28
11. RESULTADOS	29
12. DISCUSIÓN	32
13. CONCLUSIONES	35
14. BIBLIOGRAFÍA	37

3. ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

	Página
Figura 1. Árbol filogenético de los coronavirus	14
Figura 2. Esquema de la estructura del SARS-CoV-2, que muestra los diferentes componentes estructurales del virión	16
Figura 3. Huéspedes animales de algunos coronavirus que infectan humanos	17
Figura 4. Mecanismos de activación de la coagulación por SARS-CoV-2	20
Figura 5. Daño alveolar por COVID-19	21
Tabla I. Variables independientes para analizar	28
Tabla II. Resultados cuantitativos de las pruebas de coagulación en pacientes con COVID-19	29
Tabla III. Resultados porcentuales de las pruebas de coagulación en pacientes con COVID-19	31

4. ABREVIATURAS

ARN	Ácido desoxirribonucleico
ARNm	ARN mensajero
CID	Coagulación intravascular diseminada
CoV	Coronavirus
COVID-19	Coronavirus disease 2019
DAMPs	Patrones moleculares asociados al daño
DD	Dímero D
dL	Decilitro
ECA2	Enzima convertidora de angiotensina 2
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
ERGIC	Retículo endoplásmico-Golgi
ESPII	Emergencia de salud pública de importancia internacional
Fib o FIB	Fibrinógeno
G-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos
HCoV	Human coronavirus
IFRC	Federación internacional de la Cruz Roja
IL-1	Interleucina 1
IL-2	Interleucina 2
IL-6	Interleucina 6
IL-7	Interleucina 7
IL-10	Interleucina 10

IP-10	Quimiocina 10 inducida por IFN- γ
L	Litro
LDH	Lactato deshidrogenasa
Linfocitos NK	Linfocitos asesinos naturales
LLA-B	Leucemia linfoblástica aguda B
MCP-1	Proteína quimioatrayente de monocitos 1
MERS	Middle East respiratory syndrome
mg	Miligramo
MIP-1A	Proteína inflamatoria de macrófagos 1A
mL	Mililitro
NETs	Trampas extracelulares de neutrófilos
NSPS	Proteínas no estructurales
OMS	Organización mundial de la salud
PAMPs	Patrones moleculares asociados a patógenos
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
pp	Poliproteínas
Proteína E	Proteína de envoltura
Proteína HE	Proteína hemaglutinina esterasa
Proteína M	Proteína de membrana
Proteína N	Proteína de nucleocápside
Proteína S	Proteína spike o espícula
rRT-PCR	Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa en tiempo

	real
RTC	Complejo replicasa transcriptasa
SARS	Severe acute respiratory syndrome
SDRA	Daño vascular asociado a sepsis
seg	Segundo
sgRNA	ARN subgenómico
TLR7	Receptores tipo Toll 7
TMPRSS2	Serina proteasa transmembrana de tipo 2
TNF	Factor de necrosis tumoral
TNF α	Factor de necrosis tumoral alfa
TP	Tiempo de protrombina
TTPa	Tiempo de tromboplastina parcial activada
UNICEF	Fondo de las naciones unidas para la infancia
μ g	Microgramo
+ssRNA	ARN monocatenario de polaridad positiva
-ssRNA	ARN monocatenario de polaridad negativa

5. INTRODUCCIÓN

La pandemia de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), debido al nuevo síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), ha provocado un aumento en todo el mundo de las hospitalizaciones pediátricas por neumonía con enfermedad multiorgánica [1, 2]. Esta enfermedad puede ser asintomática o puede causar un amplio espectro de síntomas, como síntomas leves de infección del tracto respiratorio superior y sepsis potencialmente mortal. Entre los efectos que produce en el cuerpo humano, se encuentran alteraciones en la coagulación [3, 4, 5, 6], una de las complicaciones más preocupantes es la inusual formación de coágulos sanguíneos en numerosos pacientes, incluso en aquellos que se encontraban recibiendo anticoagulantes. Esta gran cantidad de coágulos pueden llegar a órganos como el pulmón, el corazón o el cerebro, y causar ataques cardíacos o accidentes cerebrovasculares con consecuencias fatales [6]. Surge así, la necesidad de recabar información útil sobre las alteraciones en los resultados de laboratorio.

6. ANTECEDENTES

6.1. De brote a pandemia

El 31 de diciembre del año 2019 se reportó ante la Organización Mundial de la Salud (OMS), un brote de casos de neumonía grave con etiología desconocida en la ciudad de Wuhan, Provincia de Hubei (China), por parte de la Comisión de Salud de Wuhan [7,8].

El brote se extendió en otras regiones de China, luego continuó propagándose a otros países asiáticos durante el mes de enero del año 2020. Fue hasta el 30 de enero con 7,736 casos confirmados en China y 82 casos en otros 18 países, que el director general de la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que este brote era una emergencia de salud pública de importancia internacional (ESPII) [8, 9].

Ya que los primeros casos de pacientes con síntomas tuvieron una exposición común a un derrame potencialmente zoonótico en el mercado mayorista de productos del mar de Hunan, el gobierno de China cerró este mercado el primero de enero del 2020 [8].

A pesar de los reportes de casos pediátricos con esta enfermedad en el mes de diciembre de 2019 [10], el primer caso pediátrico confirmado fue de una muestra tomada el 10 de enero de 2020 a un niño de 10 años proveniente de Shenzhen, Provincia de Guangdong, quien viajó con su familia a Wuhan el 29 de diciembre de 2019. Los hisopados nasofaríngeos del paciente pediátrico y de su familia sirvieron para realizar la secuenciación del virus, el análisis filogenético, y posteriormente, mostrar que se trataba de un nuevo coronavirus [11,12]. En consecuencia a esto, China informó de la secuencia genética del nuevo coronavirus el 12 de enero del 2020, que fue posteriormente de gran importancia para desarrollar los kits de diagnóstico específicos por reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

El 13 de enero se presentó en Tailandia el primer caso de esta enfermedad fuera de China y el 14 de enero la OMS señaló una transmisión limitada del virus entre seres humanos y la posibilidad de un brote más amplio. El 21 de enero comenzaron los reportes epidemiológicos diarios de la OMS con 282 casos confirmados a nivel global y 6 muertes en Wuhan [13].

El 11 de febrero del 2020 con 43,103 casos confirmados y 1018 muertes a nivel global, la OMS nombró dicha enfermedad, de acuerdo con las mejores prácticas de la OMS para la denominación de nuevas enfermedades infecciosas humanas, como COVID-19 (del inglés, Coronavirus disease 2019) [14].

En Wuhan China, el primer caso grave de enfermedad infantil se reportó el día 8 de febrero y presentaba principalmente síntomas gastrointestinales [15].

En México el primer caso importado de COVID-19 fue registrado ante la Secretaría de Salud el 27 de febrero, pero fue reportado a la OMS el día 29 de febrero del 2020. Teniendo hasta ese momento 85,403 casos confirmados globalmente [16].

El 10 de marzo la OMS, el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) y la Federación Internacional (IFRC), publicaron una guía para ayudar a proteger a los niños de la transmisión de esta enfermedad y apoyar operaciones escolares seguras. Fue hasta el día 11 de marzo del 2020, con 118,319 casos confirmados y 4292 fallecimientos nivel global, que el director general de la OMS declaró la enfermedad COVID-19 una pandemia debido a los alarmantes niveles de propagación y gravedad [17].

6.2. SARS-CoV-2

El virus del síndrome respiratorio agudo severo tipo-2 (SARS-Cov-2), causante de la enfermedad COVID-19 pertenece a la familia *Coronaviridae* y al género *Betacoronavirus* (**figura 1**). Esta familia de virus generalmente causa infecciones del tracto respiratorio superior, gastrointestinales y neurológicas. El SARS-CoV-2 es el tercer coronavirus que ha provocado que una enfermedad grave en los seres humanos se propague a nivel mundial en las últimas 2 décadas. El primero fue el SARS-Cov-1 en 2002 y el segundo fue MERS-CoV Human en 2012 [1, 18, 19].

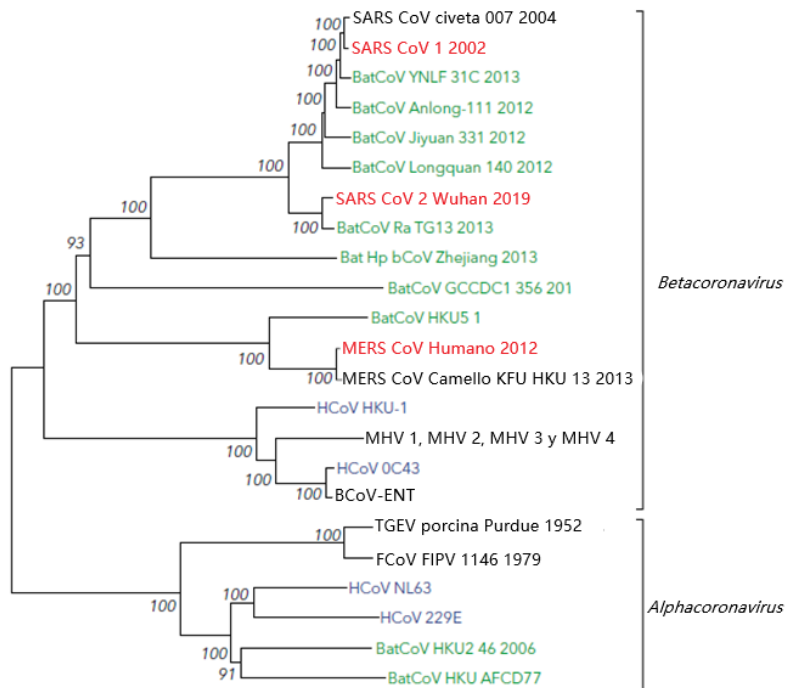


Figura 1. Árbol filogenético de los coronavirus. Coronavirus humanos (HCoV) adquiridos en la comunidad (azul). Coronavirus zoonóticos (rojo). Coronavirus encontrados en murciélagos (verde). Otros (negro). (Modificada de Diaz et al., 2020).

El SARS-CoV-2 es una cadena de ARN grande y de una sola hebra, asociada a una proteína de la nucleocápside (N), la cual se encuentra fosforilada e insertada dentro de una envoltura lipídica esférica. Tiene un diámetro de 60 nm a 140 nm, y la envoltura externa contiene tres tipos de proteínas ancladas en ella, que van desde 9 nm a 12 nm y son denominadas como proteína E (envoltura), proteína M (membrana) y proteína S (del inglés, spike, o espícula), como se aprecia en la **figura 2**, dichas proteínas son los picos distintivos que le dan al virión (partícula infecciosa) la apariencia de una corona solar. Además, la membrana externa contiene proteínas accesorias, tales como, la proteína hemaglutinina esterasa (HE), proteína 3, proteína 7a, entre otras [1, 18, 20].

Se sabe que la proteína estructural S juega un papel importante en la unión del virus al receptor, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) en la célula huésped. La proteína M ayuda a mantener la curvatura de la membrana y la proteína E sirve para el ensamblaje y la liberación de virus. Por otro lado, la actividad esterasa de la proteína accesoria HE facilita la entrada del virus en la célula huésped [1, 20].

La proteína de nucleocápside (N) se une al genoma viral en forma de rosario, el cual presenta una polaridad positiva y una longitud aproximada de 30 000 ribonucleótidos, se cree que la proteína N participa en la replicación de este material genético y en el empaquetamiento del mismo [19].

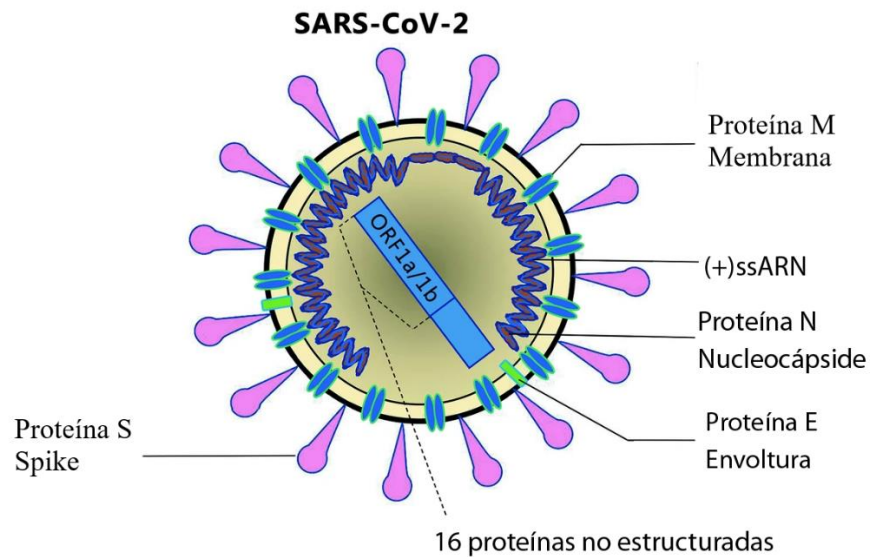


Figura 2. Esquema de la estructura del SARS-CoV-2, que muestra los diferentes componentes estructurales del virión. (Modificada de Marín, J. E. O., 2020).

Los coronavirus humanos que se adquieren en la comunidad suelen producir enfermedades respiratorias leves, mientras que los coronavirus zoonóticos producen enfermedades respiratorias graves. Los *Betacoronavirus* zoonóticos están filogenéticamente relacionados con los murciélagos, estos pueden ser la fuente de transmisión para el hombre o bien, puede existir un huésped intermedio, como es el caso del SARS-Cov-1 (la civeta) y el MERS-CoV Humano (el dromedario) [18, 21]. En el caso del SARS-Cov-2, se cree que este huésped intermedio puede ser el pangolín malayo, **figura 3** [22].

Se sugiere que para que los coronavirus exhiban una transmisión zoonótica eficiente de un animal a un humano, el virus debe pasar por un huésped intermedio para que, mediante recombinación genética, adquiera características que le otorguen tropismo en el tejido humano [21].

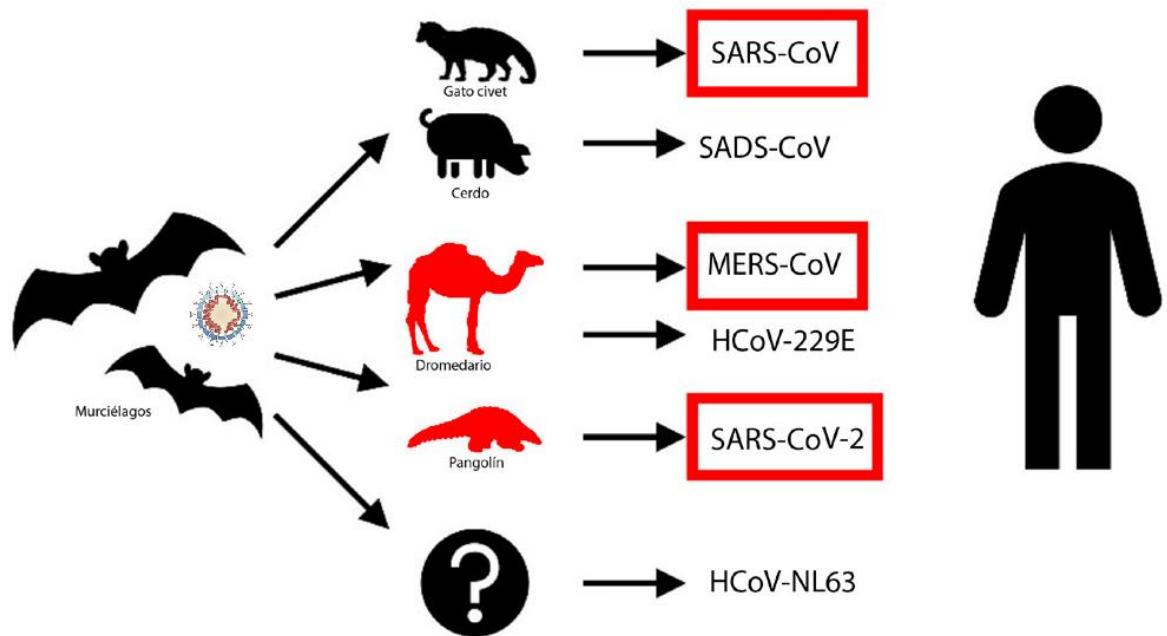


Figura 5. Huéspedes animales de algunos coronavirus que infectan humanos. (Modificada de Marín, J. E. O., 2020).

6.3. COVID-19

6.3.1. Transmisión

El contagio puede ser de manera directa, a través de gotículas de saliva que se producen al estornudar, toser o hablar. Se produce por el contacto cercano a una persona con la enfermedad, debido al riesgo de que las mucosas (boca y nariz) o la conjuntiva (ojos) se expongan a estas gotículas. O bien, se puede transmitir de manera indirecta por gotículas a través de fómites en el entorno inmediato de una persona infectada [7]. Otra vía de transmisión, posible en un entorno cerrado como el de un laboratorio, puede ocurrir a través de aerosoles (gotitas suspendidas en el aire) [1].

6.3.2. Infección

Una vez que el virus ingresa al cuerpo por las vías respiratorias (principalmente), debe entrar a las células del huésped y replicarse para poder causar la infección final. Este proceso comienza con la unión de la subunidad S1 de la proteína S a su receptor en la superficie celular, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2). Este receptor se trata de una metaloproteína transmembranal que se expresa principalmente en las células epiteliales del pulmón, del intestino, del riñón, de los vasos sanguíneos, en la mucosa de la cavidad oral, nasal y nasofaringe, entre otros [23, 24]. Se ha propuesto que los diferentes grados de expresión de ECA2 en la población pediátrica, en comparación con los adultos, confieren una protección contra las formas más graves de COVID-19 [25, 27, 28]. Esto podría explicar la mayor cantidad de casos leves de la enfermedad en pacientes pediátricos, sin embargo, el mecanismo aún no está claro.

A continuación de la unión al receptor, la serina proteasa transmembrana de tipo 2 (TMPRSS2) presente también en la membrana celular del huésped, junto con la proteasa furina, escinden la ECA2 y activan a la proteína S que media la entrada viral [1, 21, 28].

Una vez endocitado, el virus libera su ARN en el citoplasma celular, este ARN monocatenario de polaridad positiva (+ssRNA) actúa como molde para la síntesis de una copia de ARN monocatenario, pero de polaridad negativa (-ssRNA) que cumple la función de ARN mensajero (ARNm) y se traduce para formar las poliproteínas (pp) 1a y 1ab. A continuación, se lleva a cabo una proteólisis de estas proteínas gracias a la proteasa quimiotripsina y se forman 16 proteínas no estructurales (NSPs) que ayudan a formar el complejo replicasa transcriptasa (RTC), el cual se ensambla en el retículo endoplásmico rugoso y a partir de un molde de -ssRNA crea copias +ssRNA y ARN subgenómico (sgRNA) que codifica para las

proteínas S, M, E, N y proteínas accesorias que, una vez sintetizadas son transportadas al complejo de Golgi [29].

Por último, el +ssRNA se asocia con la proteína N y forma la nucleocápside, luego brota dentro del compartimento intermedio Retículo Endoplásmico-Golgi (ERGIC) y se ensambla con las proteínas S, M, E y accesorias para producir nuevas partículas víricas que serán exportadas hacia la membrana plasmática celular en forma de vesículas. Las partículas virales así, son liberadas por la célula y proceden a infectar nuevas células [28, 29].

6.3.3. Inmunopatogénesis

Debido a los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) del virus, la respuesta inmunológica innata es activada. Específicamente, los ácidos nucleicos del ARN de cadena sencilla son reconocidos por los Receptores Tipo Toll 7 (TLR7) presentes en monocitos y linfocitos asesinos naturales (NK), entre otros. La activación de estos receptores conduce a una respuesta inmune inflamatoria mediada por citocinas como la interleucina 1 (IL-1), interleucina 2 (IL-2), interleucina 6 (IL-6), interleucina 7 (IL-7), interleucina 10 (IL-10), factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), la quimiocina 10 inducida por IFN- γ (IP-10), la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1) y la proteína inflamatoria de macrófagos (MIP-1A) [30].

Una respuesta inmune hiperactivada causa una tormenta de dichas citocinas que, a su vez ocasionan daño endotelial en el pulmón. Las células endoteliales pulmonares sanas presentan antitrombogenicidad gracias al glucocálix y a la antitrombina que expresan, pero debido al daño tisular por la tormenta de citocinas, estas células cambian sus propiedades a procoagulantes como se puede observar en la **figura 4** [26, 27, 3]. Esto último aunado a la

expresión de factor tisular por parte de los monocitos inicia la activación de la cascada de coagulación y la generación de trombina.

Las células infectadas también pueden sufrir piroptosis y liberar patrones moleculares asociados a daño (DAMPs) que conllevan también a la liberación de citocinas proinflamatorias, daño endotelial y posterior activación de la cascada de coagulación [31].

Ahora bien, debido a la gran capacidad fibrinolítica del pulmón, los trombos formados ahora son degradados y se presentan altas concentraciones plasmáticas de productos de la degradación de fibrina como dímero D [1, 4].

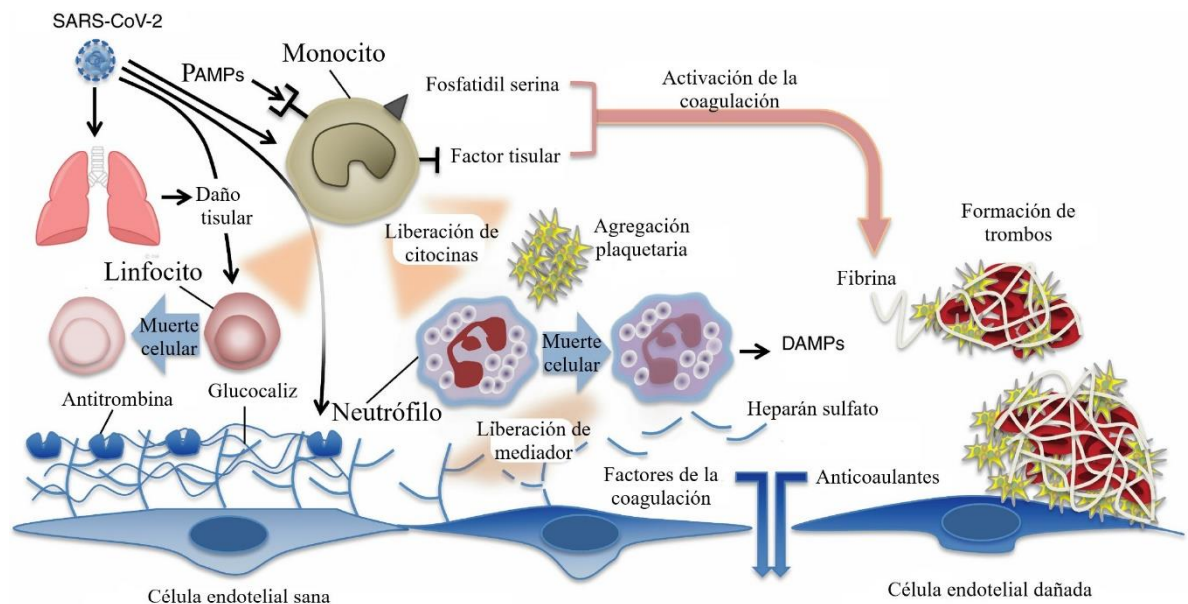


Figura 4. Mecanismos de activación de la coagulación por SARS-CoV-2. (Modificado de Iba, T et al., 2020).

Por lo tanto, tanto los PAMPs como los DAMPs pueden activar a los monocitos y estos a su vez, estimulan a los neutrófilos, linfocitos, plaquetas y células endoteliales vasculares. Los neutrófilos reclutados liberan trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) que, junto a la formación de trombos, contribuye a la lesión alveolar (**figura 5**), al edema intersticial, el

aumento de daño vascular asociado a sepsis (SDRA) y la activación de la cascada de coagulación por la vía de contacto [1, 3]. Los linfocitos reclutados se ven afectados por el aumento del ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral (TNF), el cual estimula la apoptosis de estos linfocitos y conduce a una depleción marcada de estos, en ganglios linfáticos [3].

Estudios de autopsia de pacientes fallecidos por casos graves de COVID-19 muestran daño alveolar difuso. Durante el daño endotelial pulmonar se producen infiltrados de células mononucleares en el intersticio y en el espacio aéreo, los cuales se ven como opacidades en las tomografías. Posteriormente se produce edema y se forma una membrana hialina compatible con el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) [28, 21]. Por lo tanto, el daño a la barrera endotelial y el edema impiden una correcta transmisión de oxígeno alveolo-capilar lo que conlleva a hipoxia.

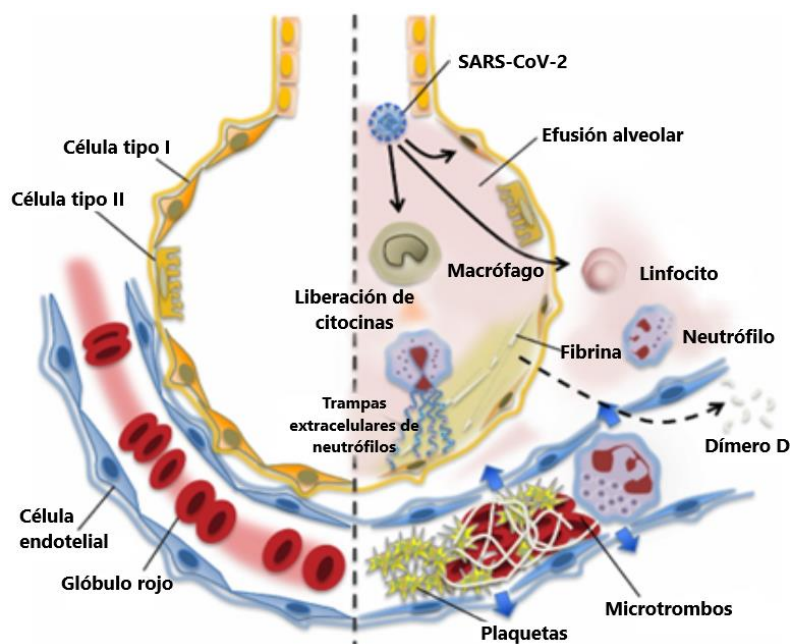


Figura 5. Daño alveolar por COVID-19. Pulmón no dañado (izquierda), pulmón con daño por el proceso inflamatorio (derecha) debido a COVID-19. (Modificado de Iba, T et al., 2020).

6.3.4. Alteración en la hemostasia

La activación de la cascada de coagulación tanto por la vía de contacto como por la de factor tisular provocan la formación de micro trombos y el consumo de factores de la coagulación, los micro trombos pueden causar embolia pulmonar, o si viajan a otras partes del cuerpo, infarto al miocardio, accidente cerebrovascular o isquemia de las extremidades, entre otros. Las trombosis excesivas en el sistema microvascular conducen en primera instancia a la coagulación intravascular diseminada (CID) y posteriormente a un síndrome de disfunción multiorgánica grave [21, 27].

La coagulopatía asociada a COVID-19 se expresa como trombocitopenia, también como un aumento de la concentración plasmática de citocinas proinflamatorias y de diversos analitos, entre ellos se ha reportado el dímero D, fibrinógeno, factor VIII, lactato deshidrogenasa (LDH) y ferritina, además de la prolongación del tiempo de protrombina (TP) y acortamiento del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa). Esta coagulopatía se diferencia de CID debido a que la trombocitopenia no es tan marcada y los valores de dímero D son mucho más elevados en el COVID-19 [4, 5].

6.3.5. Síntomas

En promedio los primeros síntomas de la enfermedad aparecen a los 5 días después de la exposición al virus (pero puede variar entre 1 y 14 días) y estos síntomas duran alrededor de 11.5 días. Los síntomas más comunes son fiebre, tos seca, dificultad para respirar y cansancio. Otros síntomas menos frecuentes son mialgias, dolor de cabeza, conjuntivitis, rinorrea, erupciones cutáneas, pérdida del gusto, pérdida del olfato, náuseas, vómitos y/o diarrea. Por otro lado, las personas con afecciones médicas previas como hipertensión arterial, problemas

cardiacos o pulmonares, diabetes o cáncer tienen más probabilidades de presentar cuadros graves que llegan hasta sepsis e insuficiencia respiratoria aguda [1, 7].

6.3.6. Diagnóstico

Desde que ocurrió el brote de la enfermedad se ha recurrido a la biología molecular. La secuenciación del virus fue el primer método diagnóstico, sin embargo, debido a los altos costos y a que se requiere una prueba para grandes cantidades de muestras se consideró poco práctica [12, 18].

Posteriormente se diseñaron pruebas serológicas ELISA tanto para anticuerpos IgM como IgG contra la proteína N, como para detectar la misma proteína N o bien, la proteína S. Pero tienen el inconveniente de una baja especificidad a los anticuerpos y variable sensibilidad y especificidad para las pruebas que detectan antígenos [18].

El “estándar de oro” para el diagnóstico es la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa en tiempo real (rRT-PCR) con muestras de hisopado nasal o faríngeo, saliva o bien, secreciones respiratorias [1].

Para el diagnóstico se incluye la anamnesis, radiografías de tórax y las alteraciones de los resultados de otras pruebas de laboratorio, como las ya antes mencionadas [1, 8, 18].

7. JUSTIFICACIÓN

El COVID-19 es una enfermedad provocada por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 y la mayoría de los pacientes con esta enfermedad presentan síntomas de infección del aparato respiratorio, además se ha observado que muchos de ellos presentan resultados anómalos en las pruebas de coagulación sanguínea, semejantes a los de otras coagulopatías sistémicas y complicaciones tromboembólicas en los sistemas venoso y arterial. Esta coagulopatía es una de las principales causas de muerte en pacientes con COVID-19 grave.

En el presente trabajo se requiere documentar lo informado en la bibliografía sobre las pruebas de coagulación durante la enfermedad COVID-19 en pacientes pediátricos.

8. HIPÓTESIS

Al existir una activación y alteración en la cascada de la coagulación durante el COVID-19, las pruebas de coagulación (TP, TTP, FIB y DD) se verán afectadas.

9. OBJETIVO

Realizar una revisión bibliográfica de lo informado con relación a los trastornos de la coagulación asociados a COVID-19 en pacientes pediátricos, para recabar información útil sobre las alteraciones en los resultados de laboratorio (TP, TTP, Fib y DD) durante la historia natural de la enfermedad.

10. MATERIALES Y MÉTODOS

10.1. Criterios de inclusión

Pacientes reportados en la literatura con edad menores a 18 años, que fueran diagnosticados con COVID-19 y que presentaran resultados para las pruebas de laboratorio de TP, TTPa, fibrinógeno y dímero D, durante el periodo del 01 de diciembre 2019 al 31 de diciembre 2021.

10.2. Criterios de exclusión

Pacientes que no presentaran resultado para ninguna de las pruebas de coagulación durante su diagnóstico y estancia hospitalaria.

10.3. Equipo

Para la determinación de los estudios de coagulación los autores Saleh [39] y Owaidah [38] emplean equipos con metodología coagulométrica de punto final.

10.4. Obtención de datos

Se realizó una búsqueda retrospectiva para pacientes menores a 18 años, diagnosticados con COVID-19 y que presentaran resultados para las pruebas de coagulación, empleando los filtros de fecha y palabras clave siguientes: Fecha entre 01/Dic/2019 y 31/Dic/2021, y palabras COVID o SARS, Pediatric o Children y Coagulation. Se revisaron las listas de referencias para identificar artículos relevantes adicionales.

10.5. Tabla de variables

Tabla I. Variables independientes para analizar.

Nombre de la variable	Definición conceptual	Tipo	Medición de la variable
Tiempo de protrombina	Tiempo que tarda en coagular una muestra de sangre bajo condiciones que permiten evaluar, en conjunto, la actividad de los factores de coagulación II, V, VII, X y fibrinógeno.	Intervalo	Segundo
Tiempo de tromboplastina parcial activada	Tiempo que tarda en coagular una muestra de sangre bajo condiciones que permiten evaluar, en conjunto, la actividad de los factores XII, XI, IX, VIII, X, V, II y fibrinógeno.	Intervalo	Segundo
Fibrinógeno	Proteína soluble del plasma sanguíneo precursor de la fibrina.	Intervalo	mg/dL g/L
Dímero D	Fragmento de degradación de fibrina.	Intervalo	mg/L μg/mL ng/mL pg/mL

11. RESULTADOS

Tabla II. Resultados cuantitativos de las pruebas de coagulación en pacientes con COVID-19.

Autor y año	País	Valores de referencia	#Caso/Día	TP	TTPa	Fib	DD
Cai, 2020 [32]	China	TP 10.2-13.4 seg TTP 25.7-39 seg FIB 2-4 g/L DD 0-0.55 mg/L	Caso 1	22.1	76	3.08	40.34
			Caso 2	11	30.3	2.1	
			Caso 3	11.2	31	2.89	
			Caso 4	14.3	31.8	2.47	
			Caso 5	9.6	47.7	2.45	1.18
Oba, 2020 [33]	Brasil	TP 16-26.1 seg TTP 25.6-35.5 seg FIB 200-400 mg/dL DD <500 µg/mL	Día 1	29.6		177	641
			Día 10				751
			Día 27	27.9	33.5	161	
Aghaei, 2021 [34]	Irán	TP seg TTP seg FIB mg/dL DD pg/mL	Día 1				
			Día 3				
			Día 6	13.3	30		4000
			Día 12			647	
			Día 40	13.4	43	307	200
Al-Ghafry, 2020 [35]	USA	TP seg TTP seg FIB mg/dL DD ng/mL	Caso 1	12.6	29.9	536	151
			Caso 2	14.2	25	701	1281
			Caso 3	13.7	34.5	732	497
			Caso 4	12.4	34.8	329	1033
			Caso 5			619	2451
			Caso 6			383	342

* El autor sólo indica si los valores se encuentran fuera del intervalo de referencia

Tabla II. Resultados cuantitativos de las pruebas de coagulación en pacientes con COVID-19 (continuación).

Autor y año	País	Valores de referencia	#Caso/Día	TP	TTPa	Fib	DD
Al-Ghafry, 2020 [35] (Continuación)	USA	TP seg TTP seg FIB mg/dL DD ng/mL *	Caso 7	12.1	32.5	589	630
			Caso 8			427	1075
Rico, 2021 [36]	España	FIB <400 mg/dL DD <0.5 mg/L	Caso 1			551	3.85
			Caso 2			256	
			Caso 3			491	5.71
			Caso 4			361	5.53
			Caso 5			545	2.76
			Caso 6			486	38714
			Caso 7			532	2.26
			Caso 8			550	
			Caso 9			612	0.88
			Caso 10				1.31
			Caso 11			484	3.63
			Caso 12			28	0.23
			Caso 13			599	1.01
			Caso 14			364	4.67
Basiratnia, 2021 [37]	Irán	DD ng/mL *	Caso 2				3781

* El autor sólo indica si los valores se encuentran fuera del intervalo de referencia

Tabla III. Resultados porcentuales de las pruebas de coagulación en pacientes con COVID-19 durante el diagnóstico.

Autor y año	País	Valores de referencia	#Casos anormales/Total			
			TP	TTPa	Fib	DD
Owaidah, 2021 [38]	Arabia saudita	TP ≤ 14.2 seg TTP ≤ 40.4 seg DD ≤ 500 µg/mL	31/42	18/43		26/43
Saleh, 2021 [39]	Arabia saudita	DD pg/mL *			0/3	24/43
Andina, 2020 [40]	España	DD <500 ng/mL *	0/18	0/18	0/18	1/16
Mitchell, 2021 [41]	USA	DD <5.0 µg/mL *				11/27
Cai, 2020 [32]	China	TP 10.2-13.4 seg TTP 25.7-39 seg FIB 2-4 g/L DD 0-0.55 mg/L	2/5	2/5	0/5	2/2
Al-Ghafry, 2020 [35]	USA	TP seg TTP seg FIB mg/dL DD ng/mL *	2/5	2/5	7/8	6/8
Rico, 2021 [36]	España	FIB <400 mg/dL DD <0.5 mg/L			9/13	11/12
Basiratnia, 2021 [37]	Irán	DD ng/mL *				1/1
Oba, 2020 [33]	Brasil	TP 16-26.1 seg TTP 25.6-35.5 seg FIB 200-400 mg/dL DD <500 µg/mL	1/1		0/1	1/1
Total			36/71 (50.7%)	22/71 (30.9%)	16/48 (33.3%)	83/153 (54.2%)

* El autor sólo indica si los valores se encuentran fuera del intervalo de referencia

12. DISCUSIÓN

Se realizó una revisión bibliográfica buscando en la base de datos de PubMed casos pediátricos con la infección por SARS-CoV-2, cuyos resultados de laboratorio incluyeran las pruebas de coagulación TP, TTP, fibrinógeno (Fib) y dímero D (DD) durante el diagnóstico y/o a la largo de su periodo de hospitalización. Se buscaron artículos publicados entre las fechas del 01 de diciembre del 2019 al 31 de diciembre del 2021.

Se observó que, al igual que en los adultos, los pacientes pediátricos pueden ser gravemente afectados por la infección con SARS-CoV-2, aunque según estadísticas en menor proporción [7, 12, 42].

Oba [33] presentó un paciente en coinfección con *C. difficile* en el cual los valores de TP y DD se encuentran alterados a lo largo de los 27 días de curso clínico. En el día 27 la prueba de PCR por hisopado fue negativa pero la prueba en heces fue aún positiva. Los resultados de DD y TP alterados concordaron con los reportados en casos de adultos [43, 44, 45, 46, 47]. Un TP prolongado indicó un gran consumo de factores de coagulación de la vía extrínseca debido al daño endotelial, y un DD elevado fue producto del estado de hipercoagulación y fibrinólisis [4, 5, 44].

Por otro lado, el autor Aghaei [34] presentó el caso de un paciente con LLA-B en el que los valores de Fib y DD bajaron del día 6 al 40, y los valores de TP y TTP permanecieron dentro de los valores de referencia. Durante este periodo de tiempo la prueba por PCR para SARS-CoV-2 fue positiva, sin embargo, la tomografía computarizada de alta resolución no mostró signos de neumonía. En pacientes inmunocomprometidos como en este caso, se han reportado pruebas de PCR persistentemente positivas a pesar de la recuperación clínica [48,

49, 50] y se sugiere que el virus ya no se encuentra en un estado competente para su replicación [50].

En cada caso particular deben tomarse en cuenta las enfermedades concomitantes, por ejemplo, el paciente que presentó Oba [33] cursaba con una coinfección, mientras que el paciente de Agahei [34] era un infante con LLA-B, donde la inmunopatogénesis se ve afectada.

Casos como el que presentó Cai [30] pueden dar información predictiva del progreso de la enfermedad, como se puede ver en la **tabla II**, el caso del paciente 1 presentó valores fuera de los rangos de referencia para las pruebas TP, TTPa y DD contrario a los casos del 2 al 5, los cuales se recuperaron de la enfermedad entre 10 y 17 días de hospitalización, mientras que el caso 1 falleció. Los niveles elevados de DD en pacientes adultos se asocian con un mal pronóstico de la enfermedad [30, 31, 45, 51, 52].

Durante el diagnóstico algunas de estas pruebas pueden ser de mayor utilidad que otras esto se puede observar en la **tabla III**, realizando una cuenta del número total de casos presentados en esta revisión con resultados anormales sobre el total de pacientes para cada prueba, podemos observar que, las pruebas de TP y DD presentaron un mayor porcentaje de casos con resultados anormales, 50.7% y 54.2% respectivamente, comparados con las pruebas TTPa y Fib que tuvieron un porcentaje de casos anormales de 30.9% y 33.3% respectivamente.

De esta manera, debido a que el sistema inmunitario reconoce al virus tan rápido al momento de entrar al cuerpo, se sobre activa, generando una tormenta de citocinas que producen el daño endotelial vascular en los alveolos y se desencadenan la cascada de coagulación [26, 27]. En este punto la prueba de coagulación TP se consideró de utilidad.

Posteriormente en el curso de la enfermedad, los casos que presentaron trombosis excesivas y llegaron a un estado de hipercoagulación y fibrinólisis, esto se vio reflejado en elevados niveles de DD.

13. CONCLUSIONES

El SARS-CoV-2 es un nuevo virus responsable de daño al sistema respiratorio y ha causado elevada mortalidad a nivel mundial, en parte, debido a la dificultad de esclarecer un diagnóstico diferencial efectivo. La enfermedad que produce este virus fue declarada como una pandemia por la OMS.

El conocimiento acerca del COVID-19 está constantemente ampliándose, sin embargo, el presente trabajo se enfocó a buscar información dentro del campo de la Hematología, específicamente de la alteración del sistema de coagulación, relacionada a COVID-19.

En niños y adolescentes la infección sintomática es poco común, raramente una infección severa ha sido documentada, afecta a <2% de individuos menores de 20 años.

En niños y adolescentes la infección produce baja mortalidad, si bien los síntomas son menores en intensidad, los que cursan con un estado inmunocomprometido o con medicamentos inmunosupresores tienen un riesgo mayor de presentar un estado grave de la enfermedad. La mala nutrición, comorbilidades médicas como enfermedades cardíacas o enfermedades respiratorias (asma o problemas bronquiales), enfermedades hematológicas como anemia o leucemia y pobre higiene son causas de alto riesgo de contraer la infección y que ésta se complique. La OMS reportó que en individuos infectados de 0 a 9 años la cifra de muerte fue de 0.2% y en edad de 10 a 19 años fue menor, en comparación con los mayores de 80 años que presentaron una cifra de mortalidad de 8 -14.8%.

A pesar de la baja mortalidad y bajo porcentaje de infección juegan un papel crucial en la transmisión de la enfermedad.

La disfunción de la coagulación es una de las mayores causas de muerte en pacientes con COVID-19 severo. Reacciones inflamatorias ocurren en todos los órganos del cuerpo, así también en sistema microvascular se daña provocando una activación anormal del sistema de la coagulación con manifestaciones patológicas generalizadas como vasculitis y formación de micro trombos. Se recomienda el estudio de las pruebas de coagulación en pacientes con COVID-19 severo como son TP, TTPa e INR ya que indican una cantidad o calidad anormal de los factores de la coagulación o presencia de anticoagulantes. TTPa indica cantidad o calidad anormal de factores de la coagulación del sistema de la coagulación endógeno y TP del sistema exógeno, un TTPa acortado indica un estado de hipercoagulabilidad. La evaluación del sistema fibrinolítico se lleva a cabo a través del Dímero D y de los productos de degradación de la fibrina. Los pacientes con enfermedad severa muestran Dímero D y TTPa acortado. Dímero D es significativamente más alto en los no sobrevivientes a la enfermedad y se considera un factor de riesgo independiente asociado a la mortalidad.

Se realizó una revisión bibliográfica de lo informado sobre trastornos de la coagulación en 10 artículos con casos clínicos de pacientes pediátricos con COVID-19.

Se encontró que las pruebas de coagulación dímero D, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada y fibrinógeno pueden dar información diagnóstica o del estado de hipercoagulación y fibrinólisis útil en la infección por SARS-CoV-2 en pacientes pediátricos. Siendo DD y TP las pruebas que se vieron mayormente afectadas en estos pacientes. Se sugiere el monitoreo de estas pruebas durante el curso de la enfermedad.

14. BIBLIOGRAFÍA

- [1] 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*, 324(8), 782-793.
- [2] Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos. COVID 19 en niños y adolescentes. Recuperado de:
<https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/daily-life-coping/children/symptoms.html>
- [3] Iba, T., Levy, J. H., Levi, M., & Thachil, J. (2020). Coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(9), 2103-2109.
- [4] Levi, M., Thachil, J., Iba, T., & Levy, J. H. (2020). Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *The Lancet. Haematology*, 7(6), e438.
- [5] Spyropoulos, A. C., Levy, J. H., Ageno, W., Connors, J. M., Hunt, B. J., Iba, T., ... & Subcommittee on Perioperative, Critical Care Thrombosis, Haemostasis of the Scientific, Standardization Committee of the International Society on Thrombosis, Haemostasis+. (2020). Scientific and Standardization Committee Communication: Clinical Guidance on the Diagnosis, Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients with COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*.
- [6] Barzola, C. M. P., Amay, C. L. P., Delgado, K. A. C., & Fierro, L. M. M. (2020). Trastornos de la coagulación en pacientes infectados con coronavirus: COVID-19. *RECIAMUC*, 4(3), 50-57.

[7] OMS, *Preguntas y respuestas sobre la enfermedad por coronavirus (COVID-19)*. Washington, DC: OPS, OMS; 2020. A través de:

<https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>

[8] Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama*, 323(13), 1239-1242.

[9] World Health Organization. (2020). Novel Coronavirus (2019-nCoV): situation report, 10.

[10] Wei, M., Yuan, J., Liu, Y., Fu, T., Yu, X., & Zhang, Z. J. (2020). Novel coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China. *Jama*, 323(13), 1313-1314.

[11] Chan, J. F. W., Yuan, S., Kok, K. H., To, K. K. W., Chu, H., Yang, J., ... & Tsoi, H. W. (2020). A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet*, 395(10223), 514-523.

[12] She, J., Liu, L., & Liu, W. (2020). COVID-19 epidemic: disease characteristics in children. *Journal of medical virology*.

[13] World Health Organization. (2020). Novel Coronavirus (2019-nCoV): situation report, 1.

[14] World Health Organization. (2020). Novel Coronavirus (2019-nCoV): situation report, 22.

[15] Chen, F., Liu, Z., Zhang, F. R., Xiong, R. H., Chen, Y., Cheng, X. F., ... & Ren, J. (2020). First case of severe childhood novel coronavirus pneumonia in China. *Zhonghua er ke za zhi= Chinese journal of pediatrics*, 58(3), 179-182.

[16] World Health Organization. (2020). Novel Coronavirus (2019-nCoV): situation report, 40.

- [17] World Health Organization. (2020). Novel Coronavirus (2019-nCoV): situation report, 51.
- [18] Díaz-Castrillón, F. J., & Toro-Montoya, A. I. (2020). SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. *Medicina y Laboratorio*, 24(3), 183-205.
- [19] Ena, J., & Wenzel, R. P. (2020). Un nuevo coronavirus emerge. *Revista Clínica Española*, 220(2), 115.
- [20] Pastian-Soto, G. (2020). Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune. *International Journal of Odontostomatology*, 14(3), 331-337.
- [21] McFadyen, J. D., Stevens, H., & Peter, K. (2020). The emerging threat of (micro) thrombosis in COVID-19 and its therapeutic implications. *Circulation research*, 127(4), 571-587.
- [22] Lam, T. T. Y., Jia, N., Zhang, Y. W., Shum, M. H. H., Jiang, J. F., Zhu, H. C., ... & Li, W. J. (2020). Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*, 1-4.
- [23] Ciaglia, E., Vecchione, C., & Puca, A. A. (2020). COVID-19 Infection and Circulating ACE2 Levels: Protective Role in Women and Children. *Frontiers in Pediatrics*, 8, 206.
- [24] Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, M. L. C., Lely, A. T., Navis, G. V., & van Goor, H. (2004). Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 203(2), 631-637.

- [25] Kuba, K., Imai, Y., Rao, S., Gao, H., Guo, F., Guan, B., ... & Bao, L. (2005). A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nature Medicine*, 11(8), 875-879.
- [26] de León Delgado, J., Pareja Cruz, A., Aguilar Ramírez, P., Enríquez Valencia, Y., Quiroz Carrillo, C., & Valencia Ayala, E. (2020). SARS-CoV-2 y sistema inmune: una batalla de titanes. *Horizonte Médico (Lima)*, 20(2).
- [27] Long, H., Nie, L., Xiang, X., Li, H., Zhang, X., Fu, X., ... & Wu, Q. (2020). D-dimer and prothrombin time are the significant indicators of severe COVID-19 and poor prognosis. *BioMed research international*, 2020.
- [28] Marín, J. E. O. (2020). SARS-CoV-2: origen, estructura, replicación y patogénesis. *Alerta, Revista científica del Instituto Nacional de Salud*, 3(2).
- [29] Pastian-Soto, G. (2020). Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune. *International Journal of Odontostomatology*, 14(3), 331-337.
- [30] Marietta, M., Ageno, W., Artoni, A., De Candia, E., Gresele, P., Marchetti, M., ... & Tripodi, A. (2020). COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISST). *Blood Transfusion*, 167-169.
- [31] Lo, M. W., Kemper, C., & Woodruff, T. M. (2020). COVID-19: complement, coagulation, and collateral damage. *The Journal of Immunology*, 205(6), 1488-1495.
- [32] Cai, X., Ma, Y., Li, S., Chen, Y., Rong, Z., & Li, W. (2020). Clinical characteristics of 5 COVID-19 cases with non-respiratory symptoms as the first manifestation in children. *Frontiers in Pediatrics*, 8, 258.

- [33] Oba, J., Silva, C. A., Toma, R. K., Carvalho, W. B. D., & Delgado, A. F. (2020). COVID-19 and coinfection with Clostridioides (*Clostridium*) *difficile* in an infant with gastrointestinal manifestation. *Einstein (São Paulo)*, 18.
- [34] Aghaei Moghadam, E., Mahmoudi, S., Safari Sharari, A., Afsharipour, M., Gorji, M., Navaeian, A., ... & Mamishi, S. (2021). Giant intracardiac thrombosis in an infant with leukaemia and prolonged COVID-19 viral RNA shedding: a case report. *Thrombosis Journal*, 19(1), 1-4.
- [35] Al-Ghafry, M., Aygun, B., Appiah-Kubi, A., Vlachos, A., Ostovar, G., Capone, C., ... & Acharya, S. S. (2020). Are children with SARS-CoV-2 infection at high risk for thrombosis? Viscoelastic testing and coagulation profiles in a case series of pediatric patients. *Pediatric blood & cancer*, 67(12), e28737.
- [36] Rico Espiñeira, C., Souto Romero, H., Espinosa Góngora, R., Espinoza Vega, M. L., & Alonso Calderón, J. L. (2021). Acute abdomen in COVID-19 disease: the pediatric surgeon's standpoint. *Cir Pediatr*, 3-8.
- [37] Basiratnia, M., Derakhshan, D., Yeganeh, B. S., & Derakhshan, A. (2021). Acute necrotizing glomerulonephritis associated with COVID-19 infection: report of two pediatric cases. *Pediatric Nephrology*, 36(4), 1019-1023.
- [38] Owaidah, T., Saleh, M., Aguilos, A. M., Al Amri, A., Maghrabi, K., Owaidah, M., ... & Alnounou, R. (2021). Incidence of lupus anticoagulant in hospitalized COVID-19 patients. *American Journal of Blood Research*, 11(3), 317.
- [39] Saleh, M., Alkofide, A., Alshammari, A., Siddiqui, K., & Owaidah, T. (2021). Changes in hematological, clinical and laboratory parameters for children with COVID-19: single-center experience. *Journal of Blood Medicine*, 12, 819.

- [40] Andina, D., Noguera-Morel, L., Bascuas-Arribas, M., Gaitero-Tristán, J., Alonso-Cadenas, J. A., Escalada-Pellitero, S., ... & Torrelo, A. (2020). Chilblains in children in the setting of COVID-19 pandemic. *Pediatric Dermatology*, 37(3), 406-411.
- [41] Mitchell, W. B., Davila, J., Keenan, J., Jackson, J., Tal, A., Morrone, K. A., ... & Manwani, D. (2021). Children and young adults hospitalized for severe COVID-19 exhibit thrombotic coagulopathy. *Pediatric Blood & Cancer*, 68(7), e28975.
- [42] Götzinger, F., Santiago-García, B., Noguera-Julián, A., Lanasma, M., Lancelli, L., Carducci, F. I. C., ... & Riordan, A. (2020). COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 4(9), 653-661.
- [43] Franchini, M., Marano, G., Cruciani, M., Mengoli, C., Pati, I., Masiello, F., ... & Liumbruno, G. M. (2020). COVID-19-associated coagulopathy. *Diagnosis*, 7(4), 357-363.
- [44] Song, J. C., Wang, G., Zhang, W., Zhang, Y., Li, W. Q., & Zhou, Z. (2020). Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in COVID-19. *Military Medical Research*, 7(1), 1-10.
- [45] Tang, N., Li, D., Wang, X., & Sun, Z. (2020). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(4), 844-847.
- [46] Levi, M., Thachil, J., Iba, T., & Levy, J. H. (2020). Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *The Lancet Haematology*, 7(6), e438-e440.
- [47] Piazza, G., & Morrow, D. A. (2020). Diagnosis, management, and pathophysiology of arterial and venous thrombosis in COVID-19. *Jama*, 324(24), 2548-2549.

[48] von Lilienfeld-Toal, M., Vehreschild, J. J., Cornely, O., Pagano, L., Compagno, F., & Hirsch, H. H. (2020). Frequently asked questions regarding SARS-CoV-2 in cancer patients—recommendations for clinicians caring for patients with malignant diseases. *Leukemia*, *34*(6), 1487-1494.

[49] Reuken, P. A., Stallmach, A., Pletz, M. W., Brandt, C., Andreas, N., Hahnfeld, S., ... & Bauer, M. (2021). Severe clinical relapse in an immunocompromised host with persistent SARS-CoV-2 infection. *Leukemia*, *35*(3), 920-923.

[50] Rhee, C., Kanjilal, S., Baker, M., & Klompas, M. (2021). Duration of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infectivity: when is it safe to discontinue isolation? *Clinical Infectious Diseases*, *72*(8), 1467-1474.

[51] Goldenberg, N. A., Sochet, A., Albisetti, M., Biss, T., Bonduel, M., Jaffray, J., ... & Pediatric/Neonatal Hemostasis and Thrombosis Subcommittee of the ISTH SSC. (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.

[52] Iba, T., Levy, J. H., Levi, M., Connors, J. M., & Thachil, J. (2020). Coagulopathy of coronavirus disease 2019. *Critical Care Medicine*.