

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE AGUASCALIENTES

CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

**ESTUDIO DEL PERFIL HEMATOLÓGICO EN EL
PACIENTE PEDIÁTRICO CON INFECCIÓN RESPIRATORIA
VIRAL AGUDA HOSPITALIZADO EN EL CENTENARIO
HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

TESIS

PRESENTADA POR:

FILIBERTO RIOS CHÁVEZ

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
PEDIATRÍA MÉDICA**

ASESOR CLINICO:

DR. MIGUEL ÁNGEL RODRÍGUEZ RUIZ

ASESOR METODOLÓGICO

DR. JORGE ALBERTO RUIZ MORALES

AGUASCALIENTES, AGUASCALIENTES MARZO 2023



HOJA DE AUTORIZACIONES

DR. FELIPE DE JESÚS FLORES PARKMAN SEVILLA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN Y ENSEÑANZA

DR. ROSENDO SÁNCHEZ ANAYA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA

DRA. ELVA JEANETT AGUADO BARRERA
PROFESORA TITULAR DE LA RESIDENCIA DE PEDIATRÍA

DR. MIGUEL ÁNGEL RODRÍGUEZ RUIZ
ASESOR CLÍNICO

DR. JORGE ALBERTO RUIZ MORALES
ASESOR METODOLÓGICO



449 9 94 67 20

www.issea.gob.mx

Av. Manuel Gómez Morán S/N
Fracc. Alameda, C.P. 20259





**COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

CEI/039/22
Aguascalientes, Ags., 05 de Junio de 2022

**DR. FILIBERTO RÍOS CHÁVEZ
INVESTIGADOR PRINCIPAL**

En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su Sesión del día 20 de Enero de 2022, con número de registro 2022-R-08 revisó y decidió Aprobar el proyecto de investigación para llevar a cabo en este Hospital, titulado:

"ESTUDIO DEL PERFIL HEMATOLÓGICO EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO CON INFECCIÓN RESPIRATORIA VIRAL AGUDA HOSPITALIZADO EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO"

Se solicita a los investigadores reportar avances y en su caso los resultados obtenidos al finalizar la investigación. En caso de existir modificaciones al proyecto es necesario que sean reportadas al Comité.

ATENTAMENTE

**DR. JAIME ASAEL LÓPEZ VALDEZ
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN**



C.c.p. - DRA. MARIA DEL LA LUZ TORRES SOTO.- JEFA DEL DEPTO. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.
JALV/cmv*



COMITÉ DE INVESTIGACIÓN CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

CI/038/22
Aguascalientes, Ags., 06 de Junio de 2022

DR. FILIBERTO RÍOS CHÁVEZ
INVESTIGADOR PRINCIPAL

En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su Sesión del día 20 de Enero de 2022, con número de registro 2022-R-08 revisó y decidió Aprobar el proyecto de investigación para llevar a cabo en este Hospital, titulado:

"ESTUDIO DEL PERFIL HEMATOLÓGICO EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO CON INFECCIÓN RESPIRATORIA VIRAL AGUDA HOSPITALIZADO EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO"

Se solicita a los investigadores reportar avances y en su caso los resultados obtenidos al finalizar la investigación. En caso de existir modificaciones al proyecto es necesario que sean reportadas al Comité.

ATENTAMENTE


DR. JOSE MANUEL ARREOLA GUERRA
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



C.c.p. - DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO, JEFA DEL DEPTO. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.
IMAG/cmv*

2022 Año del 160 Aniversario Luctuoso de
Don José María Bocanegra

Avenida Gómez Morín S/N
Col. La Estación, C.P. 20259
Aguascalientes, Ags.
Tel. 449 994 67 20
www.aguascalientes.gob.mx



AGUASCALIENTES, AGS., A 15 DE FEBRERO DE 2022
JP/082/22

DR. JOSÉ MANUEL ARREOLA GUERRA
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

DR. JAIME ASael LÓPEZ VALDÉZ
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

Por medio de la presente informo a usted que el **DR. FILIBERTO RÍOS CHÁVEZ**, residente del segundo año en pediatría, se le autoriza realizar la aplicación de Tesis *"Estudio del perfil hematológico en el paciente pediátrico con infección respiratoria viral aguda, hospitalizado en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo"*.

Lo anterior para su conocimiento y sin otro particular me despido agradeciendo su amable atención.

ATENTAMENTE

DR. VÍCTOR A. MONROY COLÍN
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA

MÉDICOS ASESORES DE TESIS

DR. MIGUEL ÁNGEL RODRÍGUEZ RUIZ
MÉDICO HEMATOLOGO PEDIÁTRA

DR. JORGE ALBERTO RUIZ MORALES
MÉDICO ONCOLOGO PEDIÁTRICO





DICTAMEN DE LIBERACIÓN ACADÉMICA PARA INICIAR LOS TRÁMITES DEL EXAMEN DE GRADO - ESPECIALIDADES MÉDICAS



Fecha de dictaminación dd/mm/aa: 15/12/22

NOMBRE: FILIBERTO RIOS CHÁVEZ ID: 288699
ESPECIALIDAD: PEDIATRÍA MÉDICA LGAC (del posgrado): Enfermedades infecciosas y parasitarias en pacientes pediátricos
TIPO DE TRABAJO: (X) Tesis () Trabajo práctico
TÍTULO: ESTUDIO DEL PERFIL HEMATOLOGICO EN EL PACIENTE PEDIATRICO CON INFECCIÓN RESPIRATORIA VIRAL AGUDA HOSPITALIZADO EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

IMPACTO SOCIAL (señalar el impacto logrado): EVALUACIÓN DE INDICADORES SENSIBLES DE EVOLUCIÓN

INDICAR SI/ NO SEGÚN CORRESPONDA:

Elementos para la revisión académica del trabajo de tesis o trabajo práctico:

- SI El trabajo es congruente con las LGAC de la especialidad médica
SI La problemática fue abordada desde un enfoque multidisciplinario
SI Existe coherencia, continuidad y orden lógico del tema central con cada apartado
SI Los resultados del trabajo dan respuesta a las preguntas de investigación o a la problemática que aborda
SI Los resultados presentados en el trabajo son de gran relevancia científica, tecnológica o profesional según el área
SI El trabajo demuestra más de una aportación original al conocimiento de su área
NO Las aportaciones responden a los problemas prioritarios del país
NO Generó transferencia del conocimiento o tecnológica
SI Cumpe con la ética para la investigación (reporte de la herramienta antiplagio)

El egresado cumple con lo siguiente:

- SI Cumple con lo señalado por el Reglamento General de Docencia
SI Cumple con los requisitos señalados en el plan de estudios (créditos curriculares, optativos, actividades complementarias, estancia, etc)
SI Cuenta con los votos aprobatorios del comité tutorial, en caso de los posgrados profesionales si tiene solo tutor podrá liberar solo el tutor
SI Cuenta con la aprobación del (la) Jefe de Enseñanza y/o Hospital
SI Coincide con el título y objetivo registrado
SI Tiene el CVU del Conacyt actualizado
NO Tiene el artículo aceptado o publicado y cumple con los requisitos institucionales

Con base a estos criterios, se autoriza se continúen con los trámites de titulación y programación del examen de grado

Si x

No

FIRMAS

Revisó:

NOMBRE Y FIRMA DEL SECRETARIO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO:

Dr. Ricardo Ernesto Ramírez Orozco

Autorizó:

NOMBRE Y FIRMA DEL DECANO:

Dra. Paulina Andrade Lozano

Nota: procede el trámite para el Depto. de Apoyo al Posgrado

En cumplimiento con el Art. 105C del Reglamento General de Docencia que a la letra señala entre las funciones del Consejo Académico: ... Cuidar la eficiencia terminal del programa de posgrado y el Art. 105F las funciones del Secretario Técnico, llevar el seguimiento de los alumnos.

29/1/23, 22:36

Correo: Filiberto Rios - Outlook

[LM] Acuse de recibo del envío

Nery Guerrero Mojica <luxmedica.editorial@gmail.com>

Mié 25/01/2023 01:05 PM

Para: Filiberto Rios Chávez <Phil-rich93@outlook.com> Filiberto Rios

Chávez:

Gracias por enviar el manuscrito "Estudio del perfil hematológico en el paciente pediátrico con infección respiratoria viral aguda hospitalizado en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo" a Lux Médica. Con el sistema de gestión de publicaciones en línea que utilizamos podrá seguir el progreso a través del proceso editorial tras iniciar sesión en el sitio web de la publicación:

URL del manuscrito:

<https://revistas.uaa.mx/index.php/luxmedica/authorDashboard/submission/4263>

Nombre de usuario/a: philrch

Si tiene alguna duda puede ponerse en contacto conmigo. Gracias por elegir esta editorial para mostrar su trabajo.

Nery Guerrero Mojica

Lux Médica

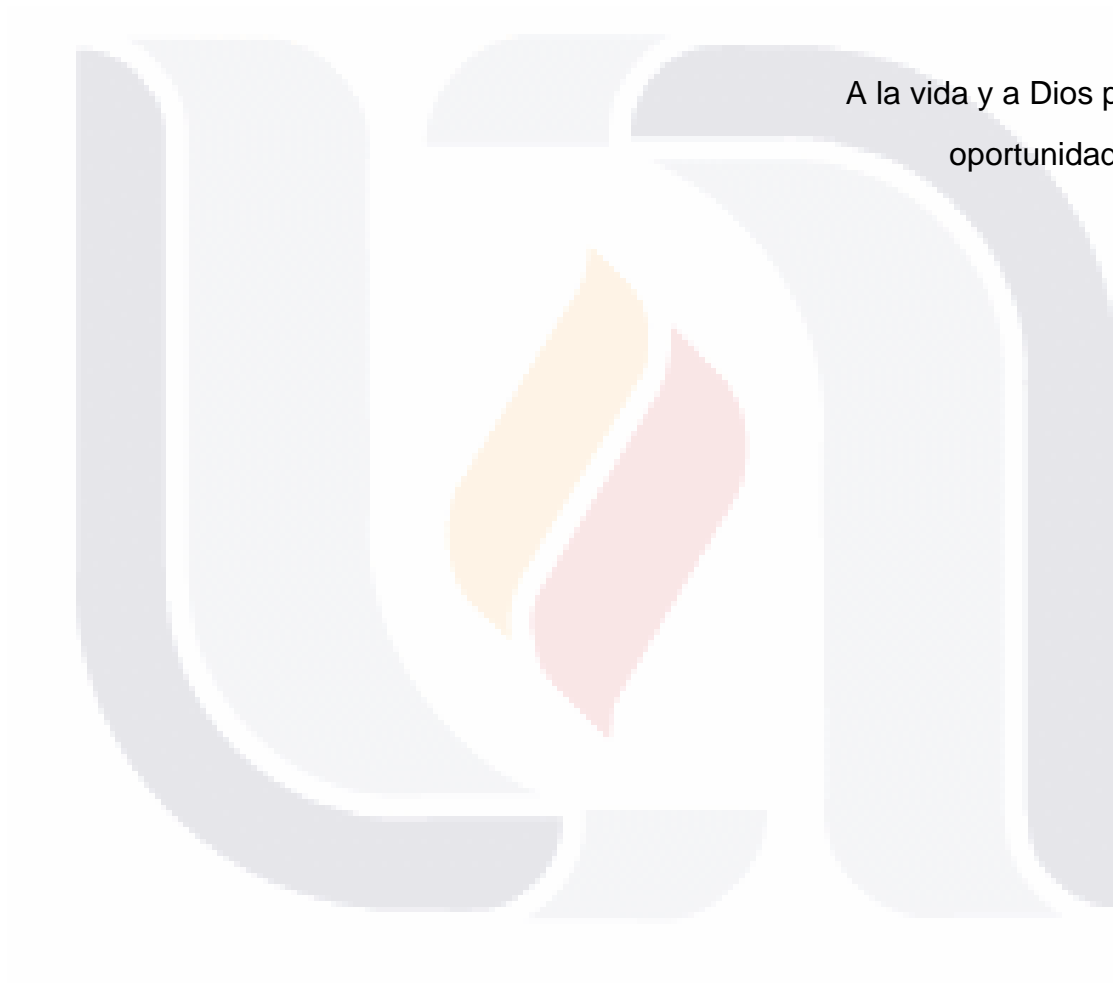
<https://revistas.uaa.mx/index.php/luxmedica>

AGRADECIMIENTOS

A mi familia por ser siempre mi fuente más inmensa de superación, amor y apoyo.

A mis compañeros residentes, internos y a mis maestros por acompañarme en esta aventura de aprendizaje y por las experiencias compartidas.

A la vida y a Dios por ésta oportunidad vivida.



DEDICATORIAS

A mi madre y a mi padre, a mis hermanos Francisco, Miguel y Luis quiénes siempre, y desde lo lejos nunca me faltaron sus muestras de apoyo incondicional; mi esfuerzo diario es producto de eso, son lo mejor que tengo y por lo tanto, merecen la mejor versión de mí.



ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE TABLAS	3
ÍNDICE DE GRÁFICAS O FIGURAS	3
RESUMEN.....	3
ABSTRACT	4
INTRODUCCIÓN.....	5
MARCO TEORICO	8
Transmisión y propagación global.....	8
Características virales únicas.....	9
Adenovirus.....	9
Virus de la influenza.....	9
Virus del sarampión	9
Parvovirus.....	10
Virus sincitial respiratorio	10
SARS Coronavirus 2 (SARS-CoV-2, COVID-19).....	11
Hemostasia.....	12
Fisiopatología de la coagulopatía	13
Cambios en fibrinólisis.....	15
Daño endotelial.....	16
Muerte celular y daño a órganos	17
Parámetros hematológicos	19
Hemoglobina	19
Linfocitos.....	19
Neutrófilos.....	19
Eosinófilos	20
Monocitos y basófilos	20
Plaquetas.....	20
Marcadores hematológicos compuestos	20
ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.....	21
JUSTIFICACIÓN	25
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	25

HIPÓTESIS	26
OBJETIVO GENERAL.....	26
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	26
METODOLOGÍA.....	26
Tipo de estudio	26
Tiempo y lugar	27
Universo.....	27
Tamaño de muestra.....	27
Tipo de muestra.....	27
Método de recolección de datos	27
Definiciones operacionales.....	27
Análisis estadístico.....	28
Criterios de selección	28
Criterios de inclusión.....	28
Criterios de exclusión	28
Criterios de eliminación	29
RESULTADOS.....	29
Análisis descriptivo.....	29
Estudio del Perfil Hematológico de acuerdo al agente identificado	36
Adenovirus tipo 1	36
Metaneumovirus humano.....	36
Influenza A.....	37
Virus sincitial respiratorio	37
Human Rhinovirus / Enterovirus	38
Coronavirus SARS-CoV 2.....	38
Vacunación.....	41
Coinfección.....	42
DISCUSIÓN	42
CONCLUSIONES.....	44
Glosario.....	44
FUENTES DE INFORMACIÓN.....	45

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Distribución por edad 29

Tabla 2. Frecuencia Respiratoria por edad 32

Tabla 3. Distribución de SpO2 por edad 32

Tabla 4. Distribución del perfil hematológico 33

Tabla 5. Patógenos reportados 34

Tabla 6. Patrón radiológico 36

Tabla 7. Alteraciones en el perfil hematológico por virus detectado 40

Tabla 8. Alteraciones en el perfil hematológico por virus detectado 41

Tabla 9. Patrón hematológico en los pacientes vacunados contra influenza vs los no vacunados 42

Tabla 10. Frecuencia de coinfección 42

ÍNDICE DE GRÁFICAS O FIGURAS

Figura 1. Distribución por edad 30

Figura 2. Distribución por sexo 30

Figura 3. Frecuencia de cuadro clínico 31

Figura 4. Distribución de los patógenos reportados 34

Figura 5. Patrón radiológico 35

RESUMEN

Las infecciones virales pueden causar estados protrombóticos a través de la modulación de diversas proteínas de coagulación. El SARS-CoV-1 y varias otras infecciones respiratorias virales han demostrado un aumento de los trombos intravasculares y el depósito de fibrina en los pulmones. Se estimó que la pandemia H1N1 de 2009 (virus pH1N1 / 09 o gripe porcina) se cobró hasta 575 000 vidas. Aunque pH1N1 / 09 (Orthomyxoviri ae) y SARSCoV-2 (Coronaviridae) se originan en diferentes familias virales, ambos son altamente patógenos, causan neumonía viral y exhiben coagulopatía

viral. Objetivo: Determinar el patrón de perfil de hematológico (perfil hematológico (hemoglobina, hematocrito, plaquetas, TP, TTP, fibrinógeno, ferritina y dímero D) como herramienta diagnóstica en las infecciones virales en pacientes pediátricos. Metodología: Se utilizó el paquete estadístico SPSS v 26; se realizó estadística descriptiva, medidas de tendencia central, dispersión y análisis de métodos paramétricos y no paramétricos. Para las diferencias en las variables cualitativas se realizó Chi cuadrada. Discusión y conclusión: Se tomaron datos demográficos como la edad, signos y síntomas, datos clínicos, tipo de cuadro, panel viral y perfil hematológico. La disfunción de la coagulación está estrechamente relacionada con la gravedad de los pacientes con COVID-19, en los que un nivel bajo de plaquetas, un dímero d elevado, TP, TTP el fibrinógeno al ingreso pueden servir como indicadores de riesgo de mayor agresividad de la enfermedad. Los resultados observados en el estudio coinciden con los tiempos de TP y TTP reportados por otros autores, sin embargo, no se observaron que el resto de alteraciones o valores del perfil de coagulación y hematológico fueran significativamente estadísticos. La principal limitante del estudio fue la muestra pequeña utilizada, que al subagrupar en los patógenos positivos en los pacientes impidieron realizar una adecuada comparación de las medias en los perfiles.

ABSTRACT

Viral infections can cause prothrombotic states through modulation of various coagulation proteins. SARS-CoV-1 and several other respiratory viral infections have demonstrated increased intravascular thrombi and fibrin deposition in the lungs. It was estimated that the 2009 H1N1 pandemic (pH1N1 / 09 virus or swine flu) claimed up to 575 000 lives. Although pH1N1 / 09 (Orthomyxoviridae) and SARSCoV-2 (Coronaviridae) originate from different viral families, both are highly pathogenic, cause viral pneumonia and exhibit viral coagulopathy. Objective: To determine the hematological profile pattern (hematological profile (hemoglobin, hematocrit, platelets, PT, TTP, fibrinogen, ferritin and D-dimer) as a diagnostic tool in viral infections in pediatric patients. Methodology: The SPSS v 26 statistical package was used; descriptive statistics, measures of central tendency, dispersion and analysis of parametric and nonparametric methods were performed. Chi-square was used for differences in qualitative variables. Discussion and conclusion: Demographic data such as age, signs and symptoms, clinical data, type of picture, viral panel and hematological profile were taken. Coagulation dysfunction is closely related to the severity of patients with COVID-19, in which a low platelet level, elevated d-dimer, PT,

TTP and fibrinogen on admission may serve as risk indicators of increased aggressiveness of the disease. The results observed in the study coincide with the PT and TTP times reported by other authors. However, the rest of the alterations or values of the coagulation and hematological profile were not observed to be statistically significant. The main limitation of the study was the small sample used, which by subgrouping in the positive pathogens in the patients prevented an adequate comparison of the means in the profiles.

INTRODUCCIÓN

Varias enfermedades infecciosas virales han surgido o resurgido a partir de vectores de la vida silvestre que han generado graves amenazas para la salud mundial. El aumento de los viajes y el comercio internacionales aumenta el riesgo de transmisión de enfermedades virales u otras enfermedades infecciosas. Además, los cambios climáticos recientes aceleran la posible propagación de enfermedades domésticas. La pandemia de la enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19) es un ejemplo importante de la propagación mundial, y es poco probable que la epidemia actual sea la última (1).

Las infecciones respiratorias agudas virales (IRAV) se asocian con trastornos de la coagulación. Todos los aspectos de la cascada de la coagulación, la hemostasia primaria y secundaria, así como la fibrinólisis pueden verse afectados. Como consecuencia, puede ocurrir trombosis y hemorragia o ambas. La investigación de los trastornos de la coagulación como consecuencia de diferentes infecciones virales no se ha realizado de manera uniforme. Por lo tanto, las vías comunes no están completamente dilucidadas. En muchas infecciones virales graves no existe otro tratamiento que las medidas de apoyo (2). Una mejor comprensión de la fisiopatología detrás de la asociación de infecciones virales y trastornos de la coagulación es crucial para desarrollar estrategias terapéuticas. Esto es de especial importancia en caso de complicaciones graves, como las que se observan en las infecciones virales hemorrágicas, cuya incidencia está aumentando en todo el mundo.

A fines de 2019, un virus de ARN monocatenario envuelto, atrajo la atención mundial debido a su contagio, letalidad y, en 2020, se extendió por todo el mundo. Poco después del brote, se informó que la enfermedad por COVID-19 desarrollaba complicaciones trombóticas frecuentes (3), y, posteriormente, se informó la fisiopatología del fenotipo trombótico (4). Actualmente el síndrome respiratorio agudo por coronavirus 2 (SARS-CoV-

2) sigue planteando varios desafíos diagnósticos y terapéuticos. A partir de las lecciones aprendidas, comprender la patogenicidad viral conocida es fundamental. para prepararse para el futuro y las próximas nuevas infecciones virales que puedan surgir (1).

También se sabe que virus de ARN monocatenario envueltos similares de cuatro familias diferentes (Arenavirus, Bunyavirus, Filovirus y Flavivirus) inducen fiebre hemorrágica viral conocida como fiebre del Ébola, fiebre de Marburgo, fiebre de Lassa, fiebre hemorrágica de América del Sur, fiebre amarilla, fiebre hemorrágica del Congo, fiebre del Valle del Rift y otras (5). El virus de la fiebre del dengue (familia de Flavivirus) induce manifestaciones hemorrágicas causadas por trombocitopenia, anomalías de la coagulación y shock debido a la pérdida de volumen plasmático. La lesión endotelial resultante aumenta la permeabilidad capilar, se activa la coagulación y una coagulopatía de consumo sigue las dos características principales de estas enfermedades virales mortales (6). Aunque el tipo de coagulopatía varía, trombótica en COVID-19 y hemorrágica en fiebre hemorrágica viral, dado que la fase trombótica siempre precede a la fase hemorrágica, pueden considerarse como cambios secuenciales y con diferente momento de los eventos infecciosos agudos. Como resultado, comprender la fisiopatología común será importante para manejar estas formidables enfermedades (3).

Además de los mosquitos, otros artrópodos portan virus adicionales que inducen coagulopatía, como fiebre severa con síndrome de trombocitopenia (SFTS). El SFTS es un problema de salud pública de rápido crecimiento transmitido por garrapatas y de reciente aparición causado por Bunyavirus. Aunque los vectores de garrapatas de SFTS se encuentran en un área geográfica amplia, solo se ha informado de SFTS en un área limitada del sudeste asiático, como China, Corea del Sur, Vietnam y Japón. Sin embargo, puede volverse más prominente en el futuro debido a la mayor comunicación internacional y la expansión de las áreas donde los vectores pueden vivir. La fiebre hemorrágica de Crimea-Congo es otra fiebre hemorrágica viral transmitida por garrapatas que actualmente se encuentra en Europa, Asia, África, Medio Oriente y el subcontinente indio. Un aspecto problemático de esta enfermedad es una infección asintomática y los virus pueden propagarse a áreas que nunca han experimentado tales enfermedades. Además, puede ocurrir una transmisión secundaria a través del contacto con sangre infectada y otros fluidos corporales.(1,7)

Se ha observado que los pacientes con COVID-19 e influenza pueden experimentar una serie de manifestaciones clínicas, desde la ausencia de síntomas hasta la enfermedad grave (8). Recientemente, se ha informado de que los parámetros hematológicos y los índices de inflamación basados en el análisis de las células sanguíneas tenían un importante valor predictivo para el pronóstico de las infecciones y de muchas otras enfermedades (9–11). Hasta la fecha, características clínicas y de laboratorio como la linfopenia, la elevación de la proteína C reactiva (PCR), el dímero D (DD) y las enzimas hepáticas se han asociado a la COVID-19 grave (12,13). Además, se han investigado parámetros e índices hematológicos como la relación neutrófilos-linfocitos (NLR) y la relación plaquetas-linfocitos (PLR) como posibles indicadores de la gravedad de la COVID-19 (14,15).

En estudios previos se han descrito cambios consistentes en un estado protrombótico tanto en sangre como en líquido alveolar en pacientes pediátricos con IRAV (16,17). Se observan niveles más altos de FDP y dímero D en pacientes que desarrollaron IRAV en comparación con pacientes con condiciones predisponentes similares que no desarrollaron IRAV. Los niveles más bajos de proteína C y los niveles más altos de trombomodulina soluble y PAI-1 también se asocian con insuficiencia orgánica múltiple, gravedad de la enfermedad y mortalidad en ARDS en algunos estudios (18).

La coagulopatía es principalmente trombótica, inicialmente en pulmón y posteriormente sistémica, macro y microvascular, asociada al daño endotelial, inflamación, trampas extracelulares de neutrófilos (NETs), activación de macrófagos y tormenta de citocinas que perpetúan el círculo vicioso de trombosis e inflamación. Se ha reportado el aumento de factores protrombóticos en los pacientes: aumento del factor tisular, factor de Von Willebrand, fibrinógeno, factor VIII, entre otros y, además, la disminución de algunos anticoagulantes naturales como la proteína S y la antitrombina. Además, se menciona la insuficiencia de la fibrinólisis, asociada con el aumento del PAI-1 (inhibidor del activador tisular de plasminógeno). Durante la enfermedad, hay depósito de fibrina intraalveolar que también es degradada (19). Tanto la fibrinólisis del trombo, como la degradación de fibrina intraalveolar, hacen que aumenten los dímeros D y, por esta razón, sea uno de los principales biomarcadores estudiados hasta el momento (20).

MARCO TEORICO

Transmisión y propagación global

Las infecciones del tracto respiratorio aumentan el riesgo de trombosis venosa profunda y posiblemente también de embolia pulmonar. Se sabe que los pacientes infectados con el virus de la gripe A sufren coagulación intravascular diseminada y microembolia pulmonar. En el brote de influenza H1N1 (“gripe porcina”), se informaron complicaciones trombóticas y hemorrágicas, como trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y hemorragia pulmonar con hemoptisis, hematemesis, erupción petequiral y un caso de hemorragia cerebral petequiral diseminada. Además, se ha demostrado que el virus de la gripe y otros virus respiratorios pueden modular la inflamación y activar la coagulación in vitro. La expresión del factor tisular en las superficies de las células endoteliales después de la infección, que conduce a un tiempo de coagulación reducido, puede ser un efecto directo del virus, pero también puede desencadenarse por citocinas, como IL-6 (2).

La aparición del SARS-CoV-2 resultó en una pandemia mundial de una enfermedad respiratoria grave conocida como enfermedad del COVID-19 (21,22). COVID-19 tiene una presentación clínica heterogénea, desde asintomático hasta gravemente enfermo con falla del sistema multiorgánico e incluso la muerte (23). La lesión endotelial generalizada y la activación de la coagulación que dan como resultado niveles elevados de fibrinógeno, DD, factor VIII y antitrombina III baja se han asociado en gran medida en pacientes con COVID-19 grave (24).

Tanto en pacientes adultos como pediátricos, COVID-19 se ha relacionado con el desarrollo de tromboembolismo venoso (TEV), que incluye trombosis venosa profunda (TVP), embolia pulmonar (EP), isquemia digital, trombosis arterial, trombosis microvascular y accidentes cerebrovasculares.(24–29) La manifestación única posterior al SARS-CoV-2 conocida como síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C) puede representar un riesgo adicional en la población pediátrica. 10 - 13 Se ha informado una tasa de mortalidad preocupante del 28% en una pequeña cohorte de pacientes pediátricos con COVID-19 o MIS-C que desarrollaron trombosis (25).

La aparición general de TVP en niños sin COVID-19 sigue siendo poco común en ausencia de factores de riesgo. El tromboembolismo venoso en niños presenta una distribución bimodal en la que el riesgo aumenta en recién nacidos y lactantes, disminuye

entre pacientes pediátricos más jóvenes y luego aumenta nuevamente en adolescentes (30). La incidencia de trombosis en niños ha aumentado de un estimado de 5.3 por 10,000 hospitalizaciones pediátricas en la década de 1990 a 58 por 10,000 en 2007, lo que demuestra una tasa creciente de TEV adquirida en el hospital a lo largo del tiempo (30). Aunque no está bien establecido, el riesgo de TEV específico de los pacientes pediátricos con COVID-19 agudo y / o MIS-C está comenzando a emerger (25,28).

Características virales únicas

Adenovirus

Entre los virus que causan infecciones leves del tracto respiratorio superior, los adenovirus parecen ser los más estudiados en relación con las plaquetas. Coxsackie and Adenovirus receptor (CAR) es el receptor que utilizan los adenovirus para la unión celular. Se ha notificado la expresión de este receptor en plaquetas humanas sanas, aunque con una frecuencia muy baja (3,5 %) (31). Los estudios in vitro en los que se incubó plasma rico en plaquetas con concentraciones muy altas de adenovirus humano 3 y 5 mostraron un aumento moderado en la agregación plaquetaria y la expresión del marcador de activación plaquetaria, con la captación del adenovirus 5 por las plaquetas (32,33).

Virus de la influenza

La infección por el virus de la influenza se asocia con una trombocitopenia dependiente de la gravedad. Los estudios de transcriptoma de sangre total han encontrado firmas de expresión génica en pacientes durante la infección por H1N1 que están asociadas con una respuesta deficiente a los agentes antiplaquetarios. Las cepas patógenas H3N2 y H1N1 son capaces de infectar las células del endotelio vascular pulmonar, lo que aumenta la adhesión plaquetaria a las células infectadas y cercanas no infectadas a través de la interacción entre la fibronectina endotelial y las integrinas plaquetarias (34,35). El virus de la influenza también puede interactuar con las plaquetas a través de TLR7, lo que conduce a la formación de agregados de plaquetas y neutrófilos y NETosis de neutrófilos, a través del complemento (C3) secretado por las plaquetas (34).

Virus del sarampión

Probablemente el virus más contagioso que se sabe que afecta a los humanos, este virus infecta primero el tracto respiratorio y luego se propaga a los órganos linfoides, infectando

los linfocitos, incluidas las células B y T de memoria (25,36). Hace varias décadas que se dispone de una vacuna muy eficaz, pero los programas de inmunización no han podido alcanzar una cobertura suficiente para erradicar la enfermedad, lo que ha dado lugar a brotes esporádicos. Los estudios publicados en los últimos 10 años que describen la infección natural en adultos informan que la leucocitopenia y la trombocitopenia leve son un hallazgo frecuente, ocasionalmente con complicaciones hemorrágicas menores, pero sin tromboembolismos (33,37).

Parvovirus

Si bien es más conocida como una enfermedad infantil leve y autolimitada (quinta enfermedad), el PVB-19 ocasionalmente puede causar una enfermedad más grave, especialmente durante el embarazo, lo que resulta en hidropesía fetal. Debido a su tropismo por las células progenitoras eritroides y los megacariocitos, la infección fetal por PVB-19 provoca anemia grave y trombocitopenia, lo que requiere una transfusión intrauterina (TIU) de plaquetas y eritrocitos en algunos casos (38,39). Un estudio de casos y controles que exploró las diferencias en los perfiles de micropartículas (MP) en la circulación periférica de pacientes con miocarditis causada por PVB-19 frente a otras causas, encontró aumentos significativos en las MP derivadas de leucocitos, plaquetas y endotelio apoptótico en la enfermedad mediada por PVB-19. Esto sugiere que, además de la alteración de la hematopoyesis, el PVB también causa destrucción de plaquetas y daño vascular (40).

Virus sincitial respiratorio

Las infecciones respiratorias graves por el VSR se producen principalmente en niños, inmunocomprometidos y con enfermedad pulmonar subyacente (41). En contraste con otras infecciones respiratorias, la trombocitosis en lugar de la trombocitopenia parece ser un fenómeno común que se encuentra durante la enfermedad aguda por VRS (42). Los experimentos in vitro demuestran una reducción de la infección por RSV de monocitos cuando se añaden plaquetas al cultivo, posiblemente mediante la unión e internalización de RSV. Las plaquetas aumentan la expresión de la selectina P superficial en el proceso, pero no está claro por qué esto conduciría a la trombocitosis en lugar de a la trombocitopenia (43).

SARS Coronavirus 2 (SARS-CoV-2, COVID-19)

A excepción de los coronavirus altamente virulentos, hay cuatro familias de coronavirus menos dañinas que causan síntomas de resfriado común en los seres humanos. Gussow et al (44) analizaron el genoma del SARS-CoV-2 junto con otros coronavirus mediante el uso de técnicas integradas de genómica comparativa y aprendizaje automático. Como resultado, identificaron las características genómicas clave que diferencian al SARS-CoV-2 y los otros dos coronavirus de alta letalidad previamente reconocidos, el SARS-CoV y el coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS), de otros coronavirus menos patógenos. Se cree que la característica genómica que codifica la proteína de pico es responsable de la internalización celular del SARS-CoV-2 en las células hospedadoras y la capacidad de transmisión viral (45). Además de la mayor capacidad de transmisión y camuflaje, las características únicas de la proteína de pico incluyen el trastorno inducido por virus de la función endotelial y la activación de la coagulación. La interacción de la glicoproteína de pico con ACE2 atenúa la función de ACE2 de catalizar la hidrólisis de la angiotensina II, un mediador crítico que aumenta la trombogenicidad y produce vasoconstricción (19,46).

Hay múltiples factores en la patogenia de la fiebre hemorrágica viral que incluyen la virulencia específica del virus y las respuestas inmunes del huésped. En la fiebre del dengue, la mayoría de los casos son asintomáticos o una enfermedad leve con síntomas similares a los de la gripe, como fiebre, dolor de cabeza, mialgia, disminución del recuento de plaquetas y leucopenia (47). Sin embargo, algunos pacientes desarrollan un síndrome grave conocido como dengue hemorrágico y dengue. síndrome de shock. Las diferencias genéticas entre los genotipos del dengue se relacionan con una virulencia viral diferencial que puede contribuir a la progresión de la enfermedad grave (48). Por ejemplo, se informa que el genotipo Dengvirus-2 del sudeste asiático ha emergido más virulento que el genotipo indígena americano (49). Actualmente, los virus del dengue se clasifican epidemiológicamente en tres clases: de impacto bajo, medio y alto, y cada clase se relaciona con la baja transmisibilidad restante, la inducción de la fiebre del dengue o la inducción de la fiebre hemorrágica del dengue / síndrome de choque por dengue en términos de gravedad (50). Aunque las diferencias antigénicas y genéticas en las cepas de virus son evidentes, no es fácil detectar la virulencia viral debido principalmente a la falta de un modelo animal. Independientemente de la diferencia de genotipo, la evolución del serotipo puede ser otra causa de aumento de la virulencia viral como se observa en la

forma variante de SARS-CoV-2. Se han informado manifestaciones clínicas de un aumento de la tasa de mortalidad por dengue durante las epidemias (51), pero la relación entre la evolución intragenotipo y la hemorragia sigue sin estar clara. Quizás, la velocidad de replicación del virus de la fiebre del dengue y el potencial de evocar respuestas del huésped como la producción de interferón tipo I en lugar de la característica genotípica pueden tener una mayor influencia (7).

Hemostasia

La hemostasia primaria comienza con la activación plaquetaria. Las plaquetas, una vez activadas, reclutan más plaquetas y se entrecruzan con ellas a través del fibrinógeno. Las plaquetas secretan citocinas proinflamatorias y factores proangiogénicos como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y promueven la activación y extravasación de leucocitos. El estado inflamatorio mejorado, la formación de trombos y el consumo de plaquetas pueden provocar trombocitopenia, mientras que la tormenta de citocinas provoca trombocitosis (52). Los neutrófilos reclutados para crecer en trombos forman NETs, la extrusión organizada de la cromatina de los neutrófilos maduros. Los NETs son antibacterianos y protrombóticos (52). Los macrófagos, reclutados en trombos de fibrina, generan plasmina, a través de la cual la fibrina se degrada a dímeros D. Por lo tanto, los macrófagos posiblemente contribuyan a la elevación inusualmente extrema de los dímeros D que se observa en IRAV. Los monocitos activados y los patrones moleculares asociados al daño de los tejidos lesionados producen citocinas y quimiocinas inflamatorias que estimulan a los neutrófilos, linfocitos, plaquetas, células endoteliales vasculares y monocitos para expresar el factor tisular y la fosfatidilserina y desencadenar la coagulación (52,53).

Como se describió anteriormente, el cuadro clínico de las complicaciones vasculares de las infecciones virales consiste en trombosis y/o hemorragia. Se discuten los virus comunes que se sabe que causan alteraciones en la hemostasia. Las infecciones del tracto respiratorio aumentan el riesgo de trombosis venosa profunda y posiblemente también de embolia pulmonar. Se sabe que los pacientes infectados con el virus de la gripe A sufren coagulación intravascular diseminada y microembolia pulmonar (2). En el brote de influenza H1N1 ("gripe porcina"), se informaron complicaciones trombóticas y hemorrágicas, como trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y hemorragia pulmonar con hemoptisis, hematemesis, erupción petequiral y un caso de hemorragia

cerebral petequial diseminada. Con frecuencia, había una comorbilidad significativa y, en algunas complicaciones notificadas, el efecto directo de H1N1 era incierto. En varios casos de influenza se encontró depósito de fibrina intrarrenal, lo que condujo a insuficiencia renal. Las infecciones por influenza aviar altamente patógena H5N1 provocaron coagulación intravascular diseminada, hemorragia pulmonar y trombocitopenia en varios pacientes (5,54). El cuadro clínico relacionado con la coagulación consistió en daño endotelial vascular en vasos pulmonares de tamaño pequeño y mediano, coagulación intravascular diseminada, trombosis venosa profunda y tromboémbolos pulmonares que resultaron en infarto pulmonar; Hwang et al., 2005].

Fisiopatología de la coagulopatía

La formación de un coágulo de sangre es un proceso bien regulado que comprende tres elementos: (1) hemostasia primaria, (2) hemostasia/coagulación secundaria y (3) fibrinólisis. La hemostasia primaria se caracteriza por la adhesión, activación y agregación de plaquetas para formar un tapón hemostático. El factor de von Willebrand media la adhesión plaquetaria al subendotelio expuesto. La selectina P, una molécula de adhesión celular localizada en las plaquetas y las células endoteliales, apoya la unión inicial de los leucocitos a las células endoteliales activadas y las plaquetas activadas. La activación de la coagulación da lugar a la formación de hebras de fibrina, coagulación secundaria, que estabilizan el tapón plaquetario. La coagulación resulta de una serie de reacciones de coagulación proteasa-zimógeno vinculadas, que finalmente resultan en la formación de fibrina. El factor tisular es el principal iniciador de la cascada de la coagulación, que se localiza en el subendotelio, pero también en los leucocitos no circulantes y posiblemente en las plaquetas. La generación de trombina es inducida por el ensamblaje del complejo factor tisular-factor VIIa. La trombina es capaz de convertir el fibrinógeno en fibrina (insoluble). La coagulación está regulada por diferentes mecanismos inhibitorios. Un primer mecanismo está formado por los inhibidores circulantes de la coagulación sanguínea: la antitrombina y el cofactor II de la heparina (ambos inhibidores de la trombina), y el inhibidor de la vía del factor tisular. Otros dos inhibidores circulantes de la coagulación sanguínea son la proteína C y la proteína S (la última de las cuales es un cofactor para el correcto funcionamiento de la proteína C activada). Un segundo mecanismo inhibidor consiste en los moduladores unidos al endotelio sulfato de heparina y trombomodulina, que facilitan la actividad inhibidora de la antitrombina y la activación de la proteína C, respectivamente. El tercer elemento, el sistema fibrinolítico, es necesario

para degradar las hebras de fibrina formadas. Este sistema es iniciado por el activador tisular del plasminógeno y la uroquinasa después de su síntesis y liberación de las células endoteliales. Estos activadores inician la conversión de plasminógeno en plasmina, que hidroliza las hebras de fibrina polimerizada en productos de degradación de fibrina solubles, degradando así el coágulo de fibrina. La actividad del sistema fibrinolítico es, entre otras cosas, regulado por el inhibidor del activador del plasminógeno tipo I, del cual puede aumentar mucho durante las reacciones de fase aguda. El inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina también es un inhibidor de la fibrinólisis y es activado por la trombina. La fibrinólisis puede activarse de forma primaria y, por tanto, independientemente de la activación de la cascada de la coagulación, o de forma secundaria, en respuesta a la formación de fibrina.(2)

Se han observado diferentes cambios que predisponen a una coagulopatía en el paciente pediátrico con infección del tracto respiratorio. Entre estos se encuentran el tiempo de protrombina prolongado, el tiempo de tromboplastina activada y la trombocitopenia. La antitrombina-III, un inhibidor de la serina proteasa, inhibe los factores de coagulación asociados con la vía intrínseca (Factores X, IX, XI, XII) y la trombina (Factor II). Los niveles reducidos de AT-III se han asociado con una mayor mortalidad (55). La proteína C es una proteína activada por el complejo trombina-trombomodulina en las células endoteliales. Cuando se activa, la proteína C, en combinación con la proteína S, escinde e inhibe los factores V y VIII, así como el inhibidor-1 de la activación del plasminógeno, lo que inhibe la coagulación y mejora la fibrinólisis (56).

PAI-1 funciona como un inhibidor primario del activador tisular del plasminógeno (tPA) y la uroquinasa, lo que conduce a una disminución de la activación del plasminógeno y una disminución de la fibrinólisis (57). Se activa en el contexto de la inflamación y puede provocar un aumento de la trombosis o del depósito de fibrina. PAI-1 es sintetizado principalmente por células endoteliales y plaquetas y aumenta su actividad en presencia de lipopolisacárido e interleucina-1. El aumento de PAI-1 elevado se ha asociado con el diagnóstico de SDRA en sí mismo y con un mayor riesgo de mortalidad (58).

La coagulopatía asociada al SARS-CoV-2, aunque no se comprende completamente, parece involucrar un conjunto complejo de redes interconectadas que abarcan los 3 elementos de la tríada de Virchow (activación de la coagulación, daño endotelial y tormenta de citocinas) (1,59). La patogenia de COVID-19 se ha descrito como

interacciones dinámicas entre 4 bucles de retroalimentación viciosos encadenados: el bucle viral, el bucle hiperinflamatorio, el bucle del eje del sistema renina-angiotensina no canónico y el bucle de hipercoagulación(60). El inicio del ciclo se activa una vez que el SARS-CoV-2 gana la entrada celular a través del receptor de la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE2) (61). Tras la unión, la ACE2 se regula a la baja, lo que da como resultado un exceso de angiotensina II (AT-II), que provoca inflamación sistémica, disfunción endotelial y un estado procoagulante (61). Una vez que las células endoteliales están dañadas, se libera el inhibidor 1 del activador del plasminógeno y se activa el factor tisular (TF) (aTF) dentro de las células endoteliales, los monocitos y los neutrófilos (62,63). La activación de aTF induce un estado trombotico e hiperinflamatorio sistémico con liberación de microvesículas procoagulantes intracelulares (64,65). Este proceso cíclico promueve aún más el daño endotelial continuo con una disminución de la producción de prostaciclina y óxido nítrico, lo que desencadena la activación plaquetaria desinhibida (66–68). Los factores contribuyentes adicionales incluyen la activación de células T, neutrófilos, monocitos, macrófagos, la liberación de procoagulantes (p. Ej., Factor von Willebrand y factor VIII) y activación NETs (65,67,68). La patogenia de la trombosis asociada a MIS-C refleja la del COVID-19 agudo. Se puede encontrar una descripción más detallada que describe la fisiopatología del COVID-19 agudo y MIS-C en pediatría en las partes 1 y 2, respectivamente, de nuestra trilogía (69,70).

El daño endotelial progresivo, la activación plaquetaria y la liberación del factor de coagulación amplifican la secreción de citocinas inflamatorias, lo que da lugar a una tormenta de citocinas (71). Aparentemente específicas de COVID-19, las asociaciones que involucran interleucina-6 (IL-6), IL-8, IL-10, IL-1 β y factor de necrosis tumoral α se detallan con mayor frecuencia en la literatura (Figura) (72,73). Aunque aún se desconoce mucho, los datos actuales sugieren una colaboración de daño endotelial, hiperinflamación, hiperactivación plaquetaria y generación de trombina que finalmente resulta en trombosis relacionadas con COVID-19 (74). Se ha sugerido un llamado a la acción para realizar más investigaciones sobre la fisiopatología y los mecanismos del estado protrombotico en niños con COVID-19 o MIS-C.

Cambios en fibrinólisis

Una de las características típicas del trastorno de la coagulación en COVID-19 es el aumento predominante del DD y FDP sobre la prolongación del TP y la trombocitopenia.

Entre los no supervivientes, la puntuación máxima en el parámetro DIC fue en las mediciones del dímero D (85,7% en comparación con 23,8% en el recuento de plaquetas, 28,6% en fibrinógeno y 47,6% en TP) (75). Esta observación sugiere que la hiperfibrinólisis secundaria después de la activación de la coagulación juega un papel dominante en la coagulopatía asociada a COVID-19. Sin embargo, hay poca información disponible sobre la evaluación de la fibrinólisis en COVID-19. Gralinski et al (76) examinó la vía de la uroquinasa en la infección por SARS-CoV-1 utilizando ratones knockout e informó que la uroquinasa regularía la letalidad. Informaron un aumento de los péptidos de plasminógeno convertidos del plasminógeno por la uroquinasa en la infección letal por SARS-CoV-1, mientras que dicho aumento de péptidos de plasminógeno no se observó en la infección subletal. En la infección humana por SARS-Cov-1, el activador del plasminógeno tisular (t-PA) se elevó significativamente en comparación con el control ($1,48 \pm 0,16$ nmol / L frente a $0,25 \pm 0,03$ nmol / L [P <0,0001]) (77). Por el contrario, un estudio in vitro demostró que la proteína de la nucleocápsida (N) del SARS-CoV-1 estimula la expresión inducida por el factor de crecimiento transformante β del inhibidor del activador del plasminógeno-1 en las células epiteliales pulmonares periféricas humanas, lo que puede estar relacionado con la fibrosis pulmonar.(78) En la fiebre hemorrágica del dengue, se ha demostrado un leve aumento de los niveles de t-PA acompañado de un leve aumento del inhibidor del activador del plasminógeno-1 y una disminución del inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina. (79) La pregunta de si la fibrinólisis en COVID-19 está activada o suprimida queda por responder, y el mecanismo de elevación desequilibrada del dímero D debe aclararse.

Daño endotelial

Se cree que el endotelio vascular, la parte interna de la barrera alvéolo-capilar, desempeña un papel importante en el SDRA debido a sus muchas funciones, incluida la regulación del tono vascular, la inflamación y la producción de citoquinas, y la coagulación (80). Como tal, los biomarcadores plasmáticos de actividad endotelial se han utilizado como marcadores sustitutos de su lesión. Los biomarcadores endoteliales, incluidos la angiopoyetina-2 (Ang-2), el factor de von Willebrand (vWF), la endotelina, la E-selectina soluble y la trombosmodulina soluble, se han asociado previamente con morbilidad y mortalidad en SDRA pediátrico y adulto. La regulación de la homeostasis endotelial depende parcialmente del sistema ligando-receptor de la angiopoyetina-tirosina cinasa con dominios 2 similares a inmunoglobulina y EGF (TIE-2). La angiopoyetina 1 (Ang-1) y

Ang-2 se unen de forma competitiva al receptor Tie-2 con respuestas celulares opuestas (81). Mientras que Ang-1 da como resultado la estabilización del endotelio, la unión de Ang-2 da como resultado la activación y desestabilización del endotelio. Como tal, el aumento de los niveles plasmáticos de Ang-2 se ha asociado con la mortalidad en SDRA tanto en adultos como en niños (58,82) .

El vWF es producido principalmente por las células endoteliales y se libera a la circulación tras la activación o lesión del endotelio. Estudios anteriores han demostrado que el vWF es un marcador de lesión endotelial en pacientes con riesgo o con SDRA (83,84). Y aunque algunos estudios demuestran que el vWF predice el desarrollo de ARDS, otros no han replicado este hallazgo. Específicamente, entre la población pediátrica, el vWF está elevado en niños con ARDS en comparación con controles sanos y se asocia con mortalidad y ventilación mecánica prolongada (85).

Las moléculas de adhesión parecen jugar un papel central en el daño tisular causado por las respuestas inflamatorias debido a su papel en la adhesión y migración temprana y transitoria de neutrófilos y monocitos al endotelio (86,87). Entre estas moléculas de la superficie celular, las más importantes son la familia de las selectinas, que median el rodamiento de los neutrófilos en las células endoteliales con la consiguiente activación de las células endoteliales, y la subfamilia de las integrinas $\beta 2$, que media la adherencia firme al endotelio, la quimiotaxis y la fagocitosis. Como tal, varios estudios de SDRA en adultos y niños han asociado la selectina E con el desarrollo y la mortalidad del SDRA (88). La endotelina-1 se libera del endotelio vascular y produce proliferación celular, edema, inflamación y vasoconstricción (89,90). El número limitado de estudios indica una asociación entre Endothelin-1 y PARDS (91).

Finalmente, la trombomodulina soluble (TMS), una proteína transmembrana altamente expresada en el endotelio capilar alveolar pulmonar, ayuda en la activación de la proteína C activada. Si bien los niveles circulantes normalmente son bajos, aumentan en presencia de inflamación (92). La sTM está elevada tanto en adultos como en niños con IRAV y se asocia con peores resultados clínicos (16).

Muerte celular y daño a órganos

Las citocinas proinflamatorias se liberan de los macrófagos alveolares, los neutrófilos y otras células en respuesta a una lesión. Estas citocinas, incluido el factor de necrosis

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

tumoral alfa (TNF), el agonista del receptor de la interleucina-1 (IL-1ra), la interleucina-6 (IL-6), la interleucina-8 (IL-8), reclutan neutrófilos, monocitos y macrófagos en los alvéolos. y activar las células epiteliales y las células T que, a su vez, continúan manteniendo la inflamación y las lesiones en curso. Si bien el TNF se ha asociado con el desarrollo y los resultados posteriores de los adultos con IRAV los hallazgos en el IRAV pediátrico son menos claros. En un estudio de corticosteroides y IRAV, los niveles de TNF se correlacionaron con la interleucina-10 (IL-10) y la interleucina-1 alfa (93). De manera similar, otras citocinas proinflamatorias, incluida la IL-6, se han asociado fuertemente con la gravedad y los resultados del IRAV en adultos. Una vez más, los datos están menos definidos en pediatría. Sin embargo, la IL-6 ha demostrado su utilidad como biomarcador de respuesta, ya que se encontró que disminuía con el tratamiento con corticosteroides en el IRAV pediátrico (94). Finalmente, se encontró que el interferón-gamma (IFN), otra citocina proinflamatoria, así como la relación IFN:IL-10, eran significativamente más altos en los no sobrevivientes del SDRA pediátrico (95).

La IL-8, otra citocina proinflamatoria, está elevada tanto en plasma como en muestras de LBA en IRAV pediátrico. En 2010, Todd et al. demostraron que los niveles de IL-8 eran significativamente más altos en niños con lesión pulmonar aguda en comparación con los controles y que esta diferencia se mantuvo durante todo el curso de la ventilación (96). Más recientemente, Flori et al. examinó los niveles plasmáticos de IL-8 en niños con ventilación mecánica (97). Los niveles de IL-8 fueron significativamente más altos en niños con IRAV pediátrico y se asociaron de forma independiente con la muerte, la duración de la ventilación mecánica y la duración de la estancia en la UCIP. Sin embargo, no se asoció con el desarrollo de IRAV pediátrico.

Si bien las citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias han sido bien estudiadas en el campo de la patología pulmonar pediátrica y del IRAV en adultos, la investigación específica del IRAV pediátrico es algo limitada. Gran parte de nuestro conocimiento se basa en la extrapolación de la literatura o los estudios de adultos y neonatos, que incluyen pacientes pediátricos con IRAV. Dado que las citoquinas tienen potencial para emplearse como biomarcadores de pronóstico, predicción, seguimiento y respuesta, se justifica una mayor investigación (58).

Parámetros hematológicos

Hemoglobina

En un estudio retrospectivo, la anemia y la homeostasis del hierro alterada fueron comunes en los pacientes hospitalizados con COVID-19. La anemia inicial se asoció con un aumento de la mortalidad, y una relación ferritina / transferrina más alta predijo la necesidad de ingreso en la UCI y ventilación mecánica (77).

Linfocitos

Los recuentos de leucocitos y linfocitos en sangre periférica son normales o están ligeramente reducidos al inicio de la enfermedad, cuando los síntomas tienden a ser inespecíficos (98). Aproximadamente de 7 a 14 días desde el inicio de los síntomas, la aparición de linfopenia significativa coincide con un empeoramiento del estado clínico, aumento de mediadores inflamatorios y "tormenta de citocinas".(53)

La linfocitopenia está directamente relacionada con la gravedad de la enfermedad y la muerte. La linfopenia al ingreso (definida como un recuento de linfocitos ≤ 1100 células / μl) se asocia con un riesgo tres veces mayor de resultados desfavorables, en pacientes más jóvenes que en pacientes mayores (98,99). Los recuentos de linfocitos fueron más bajos en pacientes con SDRA, enfermedad grave que requirió atención en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y en los no sobrevivientes. Un modelo temporal basado en recuentos de linfocitos en dos momentos mostró que los pacientes con $<20\%$ y $<5\%$ de linfocitos en los días 10-12 y 17-19 desde el inicio de los síntomas, y respectivamente, tenían el peor pronóstico (100). La enfermedad grave también se caracterizó por una marcada reducción en el número absoluto de células CD4 +, células CD8 +, células B y células asesinas naturales (NK) circulantes; las células plasmáticas aumentan notablemente (65,77). Los valores más altos de parámetros inflamatorios se correlacionaron firmemente con la disminución de las células T CD8, un efecto que no se observó con las células CD4 (20).

Neutrófilos

Los pacientes que requirieron ingreso en la UCI tuvieron mayor porcentaje y número absoluto de neutrófilos (20,101).

Eosinófilos

Un bajo porcentaje de eosinófilos y neurotoxina derivada de eosinófilos séricos y de las vías respiratorias (EDN-1) puede ser un biomarcador potencial de neumonía por COVID (24 ,25). Sin embargo, se requieren más estudios para correlacionar EDN-1 con parámetros clínicos, radiográficos y fisiológicos (25).

Monocitos y basófilos

Los monocitos y basófilos también disminuyen de manera similar a los linfocitos y eosinófilos (102).

Plaquetas

Se han observado tanto trombocitopenia como trombocitosis. Sin embargo, la trombocitopenia grave y el sangrado son poco frecuentes. Se demostró que la trombocitopenia se correlaciona con otros parámetros de coagulación y un mayor riesgo de mortalidad (103).

Marcadores hematológicos compuestos

Poniéndolo todo junto, está claro que la enfermedad grave de COVID 19 se asocia con un aumento significativo de leucocitos, neutrófilos, biomarcadores de infección (PCR, PCT y ferritina) y niveles de citocinas (IL-2R, IL-6, IL-8, IL- 10 y TNF- α) y disminución del recuento de linfocitos. Los niveles de IL-2R se correlacionaron positivamente con las otras citocinas y negativamente con el número de linfocitos. Una proporción elevada de IL-2R a linfocitos discriminaba entre enfermedad grave y crítica. De hecho, esta proporción fue superior a otros marcadores de diferenciación de enfermedades críticas. La proporción disminuyó significativamente en los pacientes recuperados, pero aumentó aún más en los pacientes que se deterioraron, lo que se correlacionó con el resultado (13,52,104).

Zheng et al (105) ideó una puntuación basada en los recuentos de neutrófilos, linfocitos y plaquetas, con una "puntuación NLP" de > 6 , que predice la progresión a una enfermedad grave. Una alta proporción de neutrófilos a linfocitos (NLR) al ingreso puede ser un buen marcador sustituto para el diagnóstico de COVID-19. Un NLR en aumento también se puede utilizar como marcador de pronóstico para predecir resultados desfavorables. Otro marcador de pronóstico, la proporción linfocitos/PCR (LCR), que se utiliza en varios tipos de cánceres, también puede ser útil.(101,106)

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

Como se detalla anteriormente, existen numerosos estudios individuales y varios metanálisis sobre muchos biomarcadores potenciales. La mayoría de ellos muestran principalmente el cambio diferencial en los biomarcadores entre las categorías de enfermedades y la relación con resultados como la mortalidad, la necesidad de ingreso en la UCI, la ventilación mecánica y la duración de la estancia hospitalaria. Sin embargo, la variación temporal de los biomarcadores a lo largo del curso de la enfermedad es importante para determinar la progresión de la enfermedad y la respuesta terapéutica.

Hussai et al.(32) reportaron el caso de una mujer caucásica de 21 años previamente sana se presentó para una evaluación de trombocitopenia después de una enfermedad similar a la gripe. El paciente refiere fiebre, tos, cefalea y mialgias desde hace una semana. Estuvo tomando píldoras anticonceptivas orales (OCP) durante cinco años, pero las suspendió hace una semana. Se encontró que estaba en coagulación intravascular diseminada (CID) y su evolución hospitalaria se complicó con hemorragia intraparenquimatosa, trombo venoso profundo (TVP) en las venas del brazo derecho, embolia pulmonar (EP) bilateral e infartos esplénicos múltiples. Un extenso estudio resultó negativo, pero el hisopo nasofaríngeo resultó positivo para adenovirus por reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Poll et al. (107) observaron que un estado de infección viral provoca la coagulación inducida por la inflamación a través del factor tisular. Un estado procoagulante neto se produce además por el deterioro del funcionamiento de los mecanismos anticoagulantes, entre los que se encuentra el sistema de la proteína C. Los receptores activados por proteasa (PAR) forman el vínculo molecular entre la coagulación y la inflamación. PAR1 media efectos celulares tanto perjudiciales (inducidos por trombina) como protectores (inducidos por proteína C activada). La proteína C activada protege contra la mortalidad en la endotoxemia experimental y la sepsis por efectos que se basan en PAR1, no en las propiedades anticoagulantes de esta proteína.

Morris et al. (108) en su análisis de los datos publicados relacionados con las tormentas de citoquinas de COVID-19, influenza H1N1, síndrome de liberación de citoquinas (CRS) y síndrome de activación de macrófagos (MAS) revela muchas anomalías inmunológicas y bioquímicas comunes. Estos incluyen evidencia de un sistema de coagulación hiperactivo con niveles elevados de dímero D y ferritina, coagulopatía intravascular

diseminada (CID) y microtrombos junto con un endotelio vascular activado y altamente permeable. Las anomalías inmunitarias comunes incluyen hipercitocinemia progresiva con niveles elevados de TNF- α , interleucina (IL)-6 e IL-1 β , quimiocinas proinflamatorias, macrófagos activados y niveles elevados de factor nuclear kappa beta (NF κ B). La activación del inflamasoma y la liberación de patrones moleculares asociados al daño (DAMP) es común a COVID-19, H1N1, y MAS, pero no parece ser una característica de CRS. Se detectan niveles elevados de IL-18 en pacientes con COVID-19 y MAS, pero no se han informado en pacientes con influenza H1N1 y CRS. El interferón- γ elevado es común en H1N1, MAS y CRS, pero los niveles de esta molécula parecen estar reducidos en pacientes con COVID-19. Los linfocitos CD4+ T, CD8+ y NK están involucrados en la fisiopatología de CRS, MAS y posiblemente H1N1, pero se reducen en número y son disfuncionales en COVID-19. Los elementos adicionales que sustentan la fisiopatología de las tormentas de citocinas incluyen la actividad del inflamasoma y los DAMP.

Han et. al (9) investigaron los parámetros hematológicos de infecciones del tracto respiratorio. Analizaron retrospectivamente las características de laboratorio de 307 pacientes con infecciones respiratorias causadas por virus y bacterias influenza/no influenza. Se evaluaron las capacidades diagnósticas de los índices hematológicos en los pacientes en comparación con 100 personas sanas. Los parámetros hematológicos en pacientes con infección por el virus de la influenza se alteraron drásticamente en comparación con los de los controles. Además, entre los marcadores inflamatorios sistémicos, la sensibilidad de NLR para la detección de influenza fue mayor que la de N y L. PLT fue significativamente menor en la infección con virus de influenza positivo que en la infección con virus de influenza negativo. Además, cuando los pacientes con infección por el virus de la influenza se curaron, el PLT volvió a un nivel normal. Los niveles de glóbulos rojos (RBC) y hemoglobina (Hb) de la infección por el virus de la influenza fueron más altos que los de la infección bacteriana. En comparación con N y L tradicionales, NLR y plaquetas a neutrófilos (PNR) mostraron una mayor importancia entre el virus de la influenza y la infección bacteriana ($P < 0,01$).

La proporción de neutrófilos a linfocitos con alta sensibilidad es una herramienta de diagnóstico preferible para detectar pacientes infectados por el virus de la influenza que N y L. Las cuentas PLT en los diagnósticos diferenciales de infecciones respiratorias debidas al virus de la influenza y otros patógenos entre los pacientes. Además, RBC, Hb,

NLR y PNR pueden diferenciar significativamente entre infecciones por el virus de la influenza e infecciones bacterianas.

Kazancioglu et al.(8) evaluaron los datos de laboratorio de 120 pacientes con COVID-19, 100 pacientes con gripe y 61 controles sanos. En los grupos de COVID-19 y de gripe se hallaron menos linfocitos, eosinófilos, basófilos y plaquetas, así como un mayor índice delta de neutrófilos (DNI), ratio neutrófilos-linfocitos (NLR) y ratio plaquetas-linfocitos (PLR) en comparación con los controles sanos. Los eosinófilos, los linfocitos y el PLR hicieron la mayor contribución para diferenciar a los pacientes con COVID-19 de los controles sanos (área bajo las curvas (AUC): 0,819, 0,817 y 0,716, respectivamente; el valor P es $<0,0001$ para todos). En cuanto al NLR, el valor de corte óptimo fue de 3,58, lo que dio lugar a una sensibilidad de 30,8 y una especificidad de 100 (AUC: 0,677, $P < 0,0001$). En los pacientes graves se encontraron niveles más altos de leucocitos, neutrófilos, DNI, NLR, PLR y más bajos de linfocitos, hematíes, hemoglobina y hematocrito al final del tratamiento. Los pacientes no graves mostraron una tendencia al alza de los linfocitos, los eosinófilos y las plaquetas, y una tendencia a la baja de los neutrófilos, el DNI, el NLR y el PLR. Sin embargo, hubo una tendencia al aumento de los eosinófilos, las plaquetas y el PLR en los pacientes graves. Destacan el NLR y el PLR como biomarcadores para distinguir a los pacientes con COVID-19 de las personas sanas y para predecir la gravedad de la COVID-19. El valor creciente de PLR durante el seguimiento puede ser más útil en comparación con NLR para predecir la gravedad de la enfermedad.

Hay algunos datos emergentes con respecto a los niños con COVID-19 agudo y trombosis. Una serie de casos retrospectiva de pacientes pediátricos con COVID-19 ($n = 8$; edad media, 12,9 años; rango, 2 a 20 años) que varían en la gravedad de la enfermedad, informó observaciones clínicas y de laboratorio similares en comparación con lo que se ha informado en adultos(109–111). Los autores encontraron que todos los pacientes tenían niveles elevados de fibrinógeno, dímero D, proteína C reactiva, linfopenia y tiempo de protrombina (TP) prolongado durante las primeras etapas de la infección, lo que sugiere un estado hiperinflamatorio. Curiosamente, a pesar de las características de laboratorio comparables que indican un estado alterado o hipercoagulable, esta cohorte pediátrica no desarrolló eventos tromboembólicos sintomáticos ni un aumento de la mortalidad asociado.(112)

El mayor estudio retrospectivo multicéntrico pediátrico hasta la fecha, que incluyó 853 ingresos de 814 pacientes, informó una incidencia de TEV en niños hospitalizados del 2,1% en COVID-19 (9 de 426) en comparación con el 0,7% en el SARS-CoV-2 asintomático (2 de 289) (113–116). Se observaron eventos trombóticos en 9 pacientes con COVID-19 que consistían en TVP (4 de 9), EP (3 de 9), trombo intracardíaco (2 de 9) y trombosis venosa del seno cerebral (1 de 9). La mortalidad de los pacientes con COVID-19 con trombosis informada fue del 33% y se relacionó con paro cardíaco, leucemia mielógena aguda o insuficiencia multiorgánica. Con la variedad de trombosis asociadas a COVID-19 que se han informado en pacientes pediátricos, es imperativo considerar el papel de los anticoagulantes profilácticos o terapéuticos en pacientes que se perciben como de mayor riesgo de trombosis (28,117–119).

Coagulopatía MIS-C. Como la enfermedad de Kawasaki (KD), MIS-C es una vasculitis sistémica aguda asociada con hiperinflamación generalizada y un estado procoagulante. El riesgo de trombosis aumenta en pacientes con MIS-C y especialmente en aquellos con o que desarrollan disfunción ventricular severa o aneurismas de arterias coronarias (AAC). 37 Whitworth et al 6 informaron eventos trombóticos en el 6,5% de los pacientes (n = 9) hospitalizados con MIS-C, incluidos TVP (n = 7), accidente cerebrovascular (n = 1) y trombo intracardíaco (n = 1). La mayoría de los que desarrollaron trombosis (n = 7) estaban recibiendo tromboprofilaxis, aunque todos tenían al menos un factor de riesgo trombótico adicional, que incluía catéter venoso central, cáncer y obesidad (25).

Gao et al.(120) estudiaron la utilidad predictora del DD para diagnóstico de COVID-19 grave en 43 pacientes clasificados en leves o graves. El DD se asoció con mayor gravedad (OR 12,3; IC 95%: 1,71-85,8). Sin embargo, únicamente incluyeron en el modelo los niveles de DD y de interleucina 6. De similar forma, los niveles de DD > 1 mg/L también se han asociado a mayor gravedad de la enfermedad COVID-19, con un OR de 2,2 (IC 95%: 1,4-3,3) (121). Del Borrello et al (85) determinaron que los valores del DD no discriminaron COVID-19 de diferente gravedad, mientras que fueron marcadamente diferentes entre las cohortes COVID-19 y MIS-C. En ambas cohortes, los niveles de dímero D y proteína C reactiva aumentaron con el empeoramiento clínico, pero no se acompañaron de una disminución de los valores de fibrinógeno o plaquetas, y todos los parámetros volvieron a la normalidad con la resolución de la enfermedad. Seis pacientes tenían múltiples factores de riesgo trombótico y se inició tratamiento con tromboprofilaxis farmacológica. No se produjeron muertes ni complicaciones trombóticas o hemorrágicas.

Concluyeron que los pacientes pediátricos con COVID-19 muestran parámetros inflamatorios y de coagulación levemente alterados; por otro lado, los casos de MIS-C mostraron signos de laboratorio de un estado procoagulante impulsado por la inflamación. El nivel de DD parece estar asociado con el pronóstico en pacientes con COVID-19. No obstante, dado que la mayoría de los estudios hasta el momento publicados fueron realizados en China y con población muy heterogénea en cuanto a la gravedad, con posible sesgo de selección y factores de confusión, se requiere mayor evidencia científica para confirmar dicha asociación (122).

Existe un amplio estudio del perfil hematológico en los pacientes con IRAV, sin embargo, tienen la limitación de la mayoría de las investigaciones existentes se concentran en un solo biomarcador. Por otro lado, las revisiones sistemáticas aclaran el problema de que la población de estudio a pesar de ser heterogénea, su muestra se compone por pacientes asiáticos. Por ende, sigue existiendo una discrepancia en el alcance del perfil hematológico como marcadores de riesgo y mortalidad.

JUSTIFICACIÓN

Actualmente en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo no existe un estudio que describa las características del perfil hematológico de los pacientes pediátricos con infección respiratoria aguda hospitalizados en el servicio de Pediatría. Los datos y estudios de autopsias humanas de múltiples cohortes en pacientes indican que la trombosis pulmonar y la vasculitis ocurren en subgrupos de pacientes adultos con influenza grave y SARS. Aunque es probable que la trombosis sea cuantitativamente mayor en COVID-19, no es exclusiva de esta enfermedad. Actualmente la evidencia mencionada se ha estudiado en su mayoría en población china con limitantes metodológicas y podrían ser características subestimadas. Estudiar el perfil hematológico en pacientes pediátricos de una población mexicana podría permitir entender su utilidad como predictores de riesgo y mortalidad, por ende, mejorar la atención de los pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las infecciones virales pueden causar estados protrombóticos a través de la modulación de diversas proteínas de coagulación. El SARS-CoV-1 y varias otras infecciones respiratorias virales han demostrado un aumento de los trombos intravasculares y el depósito de fibrina en los pulmones. Se estimó que la pandemia H1N1 de 2009 (virus

pH1N1 / 09 o gripe porcina) se cobró hasta 575 000 vidas. Aunque pH1N1 / 09 (Orthomyxoviridae) y SARSCoV-2 (Coronaviridae) se originan en diferentes familias virales, ambos son altamente patógenos, causan neumonía viral y exhiben coagulopatía viral. Por lo tanto, no existen datos en que las infecciones respiratorias virales son graves tanto en COVID-19 como en no Covid, donde hasta la fecha se desconoce la relación que tiene el perfil hematológico con la gravedad de otras infecciones respiratorias virales.

HIPÓTESIS

Alteraciones de coagulación en el perfil hematológico son biomarcadores de riesgo en paciente con infección respiratoria aguda viral independiente de su etiología.

OBJETIVO GENERAL

Determinar el patrón de perfil de hematológico (perfil hematológico (hemoglobina, hematocrito, plaquetas, TP, TTP, fibrinógeno, ferritina y dímero D) como herramienta diagnóstica en las infecciones virales en pacientes pediátricos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Analizar los hallazgos en el perfil hematológico (perfil hematológico (hemoglobina, hematocrito, plaquetas, TP, TTP, fibrinógeno, ferritina y dímero D) del paciente pediátrico con infección respiratoria aguda a su ingreso el Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

Analizar los hallazgos en el perfil hematológico (perfil hematológico (hemoglobina, hematocrito, plaquetas, TP, TTP, fibrinógeno, ferritina y dímero D) en el paciente pediátrico con SARS-CoV 2 a su ingreso en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

Analizar las diferencias entre las infecciones respiratorias agudas virales y las características demográficas de los pacientes (edad y sexo).

Analizar la relación de vacunación de influenza y el perfil de coagulación paciente pediátrico con infección respiratoria aguda a su ingreso el Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio

Estudio retrospectivo, unicéntrico, descriptivo y analítico.

Tiempo y lugar

El protocolo de estudio se llevó a cabo dentro de las instalaciones del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, obteniendo la información necesaria del expediente clínico en el Departamento de archivo clínico y bioestadística y el Sistema interno de Archivo digital “Intranet” en el periodo de enero de 2021 a marzo de 2022.

Universo

Todos los pacientes de ambos sexos, menores de 5 años que ingresaron por sospecha de infección respiratoria aguda con panel respiratorio positivo con o sin comorbilidades que cuenten con panel viral respiratorio (Sistema de PCR multiplex FilmArray) y con perfil hematológico (perfil hematológico (hemoglobina, hematocrito, plaquetas, TP, TTP. fibrinógeno, ferritina y dímero D) en el Departamento de Pediatría, en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

Tamaño de muestra

Se incluyeron a todos los pacientes menores de 5 años que ingresaron con la sospecha diagnóstica de infección respiratoria aguda con panel respiratorio positivo (Sistema de PCR multiplex FilmArray) con o sin comorbilidades atendidos en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo de agosto de 2020 a marzo de 2022.

Tipo de muestra

Por conveniencia se incluyeron a todos los pacientes.

Método de recolección de datos

Se realizó revisión de los expedientes impresos y electrónicos de los pacientes incluidos en el estudio, con captura de datos mediante hoja de recolección a su ingreso en el servicio de pediatría.

Se tomaron datos demográficos como la edad, signos y síntomas, datos clínicos, tipo de cuadro, panel viral (Sistema de PCR multiplex FilmArray), perfil hematológico (hemoglobina, hematocrito, plaquetas, TP, TTP. fibrinógeno, ferritina y dímero D).

Definiciones operacionales

1. Infección respiratoria aguda viral: Se define como la afección respiratoria caracterizada por tos, fiebre y disnea, con etiología de un virus.

2. Edad: pacientes pediátricos menores de 5 años de edad.
3. Sexo: Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer y puede ser femenino o masculino.
4. Fiebre: Elevación anormal de temperatura corporal, arriba de los 38°C.
5. Tos: Expulsión brusca, violenta y ruidosa del aire contenido en los pulmones producida por la irritación de las vías respiratorias o para mantener el aire de los pulmones limpio de sustancias extrañas.
6. Disnea: Es la dificultad respiratoria o falta de aire.
7. Saturación parcial de oxígeno.
8. Perfil hematológico: Para propósitos de este estudio el perfil hematológico completo se encuentra conformado por hemoglobina, hematocrito, plaquetas, TP, TTP, fibrinógeno, ferritina y dímero D.
9. Vacunación contra influenza: Inmunización con vacuna contra influenza.

Análisis estadístico

Se utilizó el paquete estadístico SPSS v 26; se realizó estadística descriptiva, medidas de tendencia central, dispersión y análisis de métodos paramétricos y no paramétricos. Para las diferencias en las variables cualitativas se realizó Chi cuadrada. Las diferencias entre los dos grupos se compararon mediante la prueba U de Mann-Whitney. Se usó la prueba de ANOVA factorial para comparaciones de más de dos grupos y el significativo ($P < 0,05$) se analizaron los resultados del test de Mann-Whitney (con corrección post-hoc de Bonferroni). La significación estadística se definió como $P < 0,05$.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Pacientes < 5 años.
- Infección vías respiratorias viral aguda.
- Panel viral respiratorio positivo.
- Perfil hematológico completo.

Criterios de exclusión

- Pacientes > 5 años.

- Laboratorios incompletos.
- Panel viral negativo.

Criterios de eliminación

- Pacientes con alta voluntaria.
- Derechohabientes del IMSS/ISSSTE.
- Referencia a otra institución.
- Expediente incompleto.

RESULTADOS

Análisis descriptivo

De los 250 expedientes revisados solo 74 cumplieron los criterios previamente mencionados. El rango de edad de los pacientes analizados fue entre los 12 días de vida y los 5 años de edad. En la tabla y gráfica 1 se muestra la distribución de pacientes por edad.

		Edad	
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Menos de 1 mes	5	6.8
	1 mes a 1 año	30	40.5
	1 a 2 años	15	20.3
	2 a 3 años	3	4.1
	3 a 4 años	9	12.2
	4 a 5 años	12	16.2
	Total	74	100.0

Tabla 1. Distribución por edad

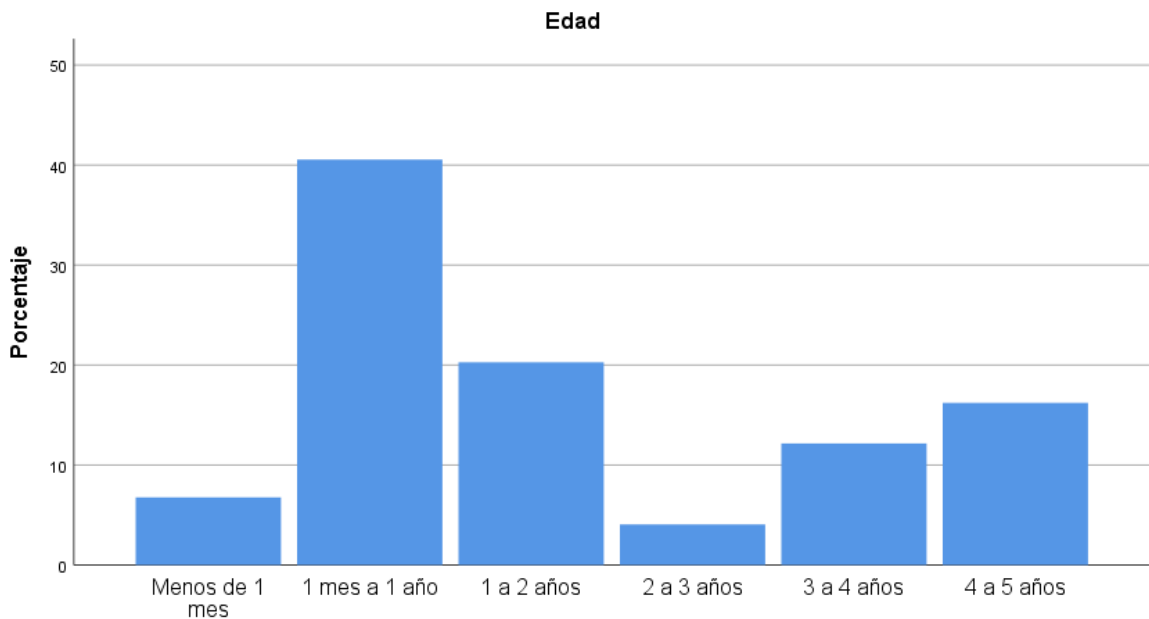


Figura 1. Distribución por edad

El 68.92% (N=51) fueron masculinos y el 31.1% (N=23) del sexo femenino. (Figura 2).

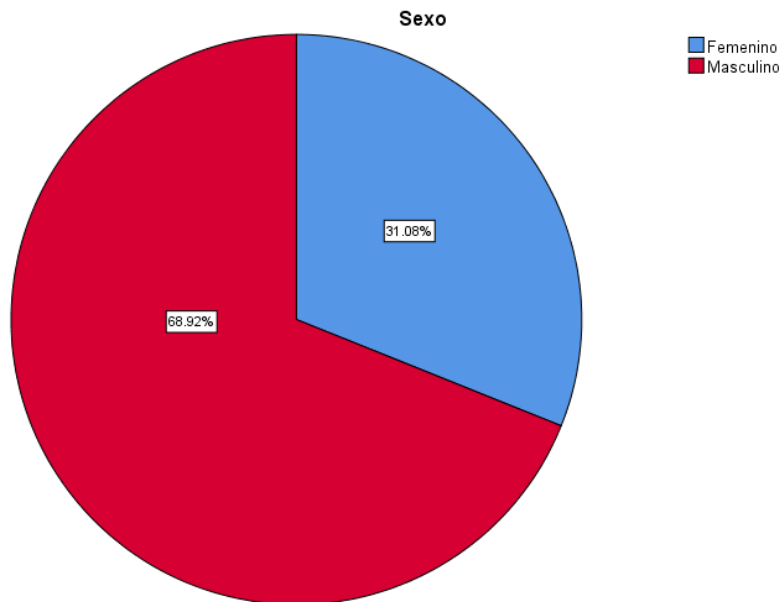


Figura 2. Distribución por sexo

El 95.9% (N=71) tuvieron un cuadro leve y 4.1% (N=3) grave. El síntoma con mayor frecuencia fue la tos en 85.1% (N=63) de los casos, disnea en el 63.5% (N=47) y fiebre 62.5% (N=46). (**Figura 3**). No se reportaron cuadros moderados.

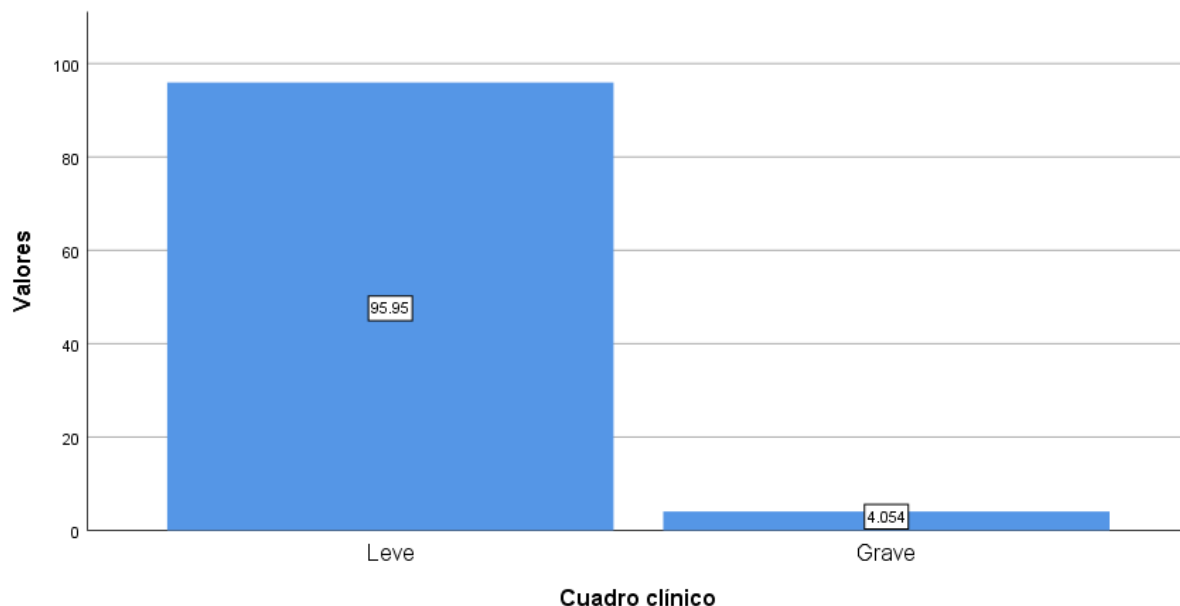


Figura 3. Frecuencia de cuadro clínico

El cuadro clínico se integró con la presencia de fiebre, tos y disnea. El 62.2% (N=46) presentó fiebre, 85.1% (N=63) tos y 63.5% (N=47) con disnea. El síntoma más frecuente fue la tos.

Los signos vitales recolectados fueron la frecuencia respiratoria (FR) y la saturación parcial de oxígeno (SpO2) (**Tabla 2 y 3**). La FR media fue de 41.3 rpm (1.523, +/- 13.175) con un rango entre 21 a 76 rpm. Se observó una media de 89.83% de SpO2 (0.73%, +/- 6.2%), con un rango entre 67% y 99%.

		Frecuencia respiratoria				
		Media	Mediana	Moda	Mínimo	Máximo
Edad	Menos de 1 mes	53	52	32 ^a	32	67
	1 mes a 1 año	45	41	32	28	76
	1 a 2 años	37	34	28	22	58
	2 a 3 años	37	28	28	28	56

3 a 4 años	34	28	21 ^a	21	60
4 a 5 años	41	36	26 ^a	26	68

Tabla 2. Frecuencia Respiratoria por edad

		SpO2				
		Media	Mediana	Moda	Mínimo	Máximo
Edad	Menos de 1 mes	81.80%	80.00%	73.00% ^a	73.00%	95.00%
	1 mes a 1 año	91.70%	92.00%	92.00%	82.00%	98.00%
	1 a 2 años	90.73%	92.00%	92.00% ^a	78.00%	99.00%
	2 a 3 años	90.67%	88.00%	87.00% ^a	87.00%	97.00%
	3 a 4 años	90.89%	91.00%	86.00%	86.00%	98.00%
	4 a 5 años	86.42%	87.50%	85.00%	67.00%	94.00%

Tabla 3. Distribución de SpO2 por edad

En la tabla 4 se muestra los datos del perfil de coagulación y hematología observando lo siguiente; hemoglobina de 12.20 gr/dl (.1959, +/- 1.6854) con rango de 8.9 a 16.4 gr/dl, hematocrito 35.38% (160.865, +/- 6.6516) con rango de .35 a 48.9%, plaquetas 381.14 10⁹/L (.7627, +/- 18.7002) con rango de 45 a 907 10⁹/L, TP 12.97 s (.1227, +/- 1.0555) con rango de 10.7 a 15.8 s, TTP 36 s (.6646, +/- 5.7171) con rango de 25.4 a 55.5 s, fibrinógeno 349.78 mg/dl (13.1399, +/- 113.034) con rango de 163 a 705.2 mg/dl, ferritina 154.015 ng/ml (201.402, +/- 23.4125) con rango de 8.98 a 1000 ng/ml y dímero D 2602.481 ng/ml (740.596, +/- 6370.855) con rango de 65 a 44214.15 ng/ml

	N	Rango	Mínimo	Máximo	Media	DE
Hemoglobina gr/dL	74	7.5	8.9	16.4	12.209	1.6854
Hematocrito %	74	48.55	.35	48.90	36.3899	6.56160

Plaquetas X10 ³ uL	74	862.00	45.00	907.00	381.1486	160.86544
TP Seg	74	5.10	10.70	15.80	12.9770	1.05552
TTP Seg	74	30.10	25.40	55.50	36.0068	5.71713
Fibrinógeno mg/dL	74	542.20	163.00	705.20	349.7892	113.03408
Ferritina ng/ml	74	991.02	8.98	1000.00	154.0151	201.40208
Dímero D ng/ml	74	44149.15	65.00	44214.15	2602.4815	6370.85573

Tabla 4. Distribución del perfil hematológico

En la figura 4 y tabla 3 se muestra la distribución de los patógenos encontrados Human Rhinovirus/Enterovirus y el Virus Sincitial Respiratorio representaron el 29.73% (N=22) y 36.49% (N=27) respectivamente de los patógenos detectados, Parainfluenza virus 3 el 10.81% (N=8), Coronavirus SARS-Cov2 el 6.76% (N=5), Adenovirus 9.46% (N=7), Metaneumovirus humano 5.41% (N=4), Influenza A 1.35% (N=1). No se reportaron el resto de patógenos del panel diagnóstico usado.

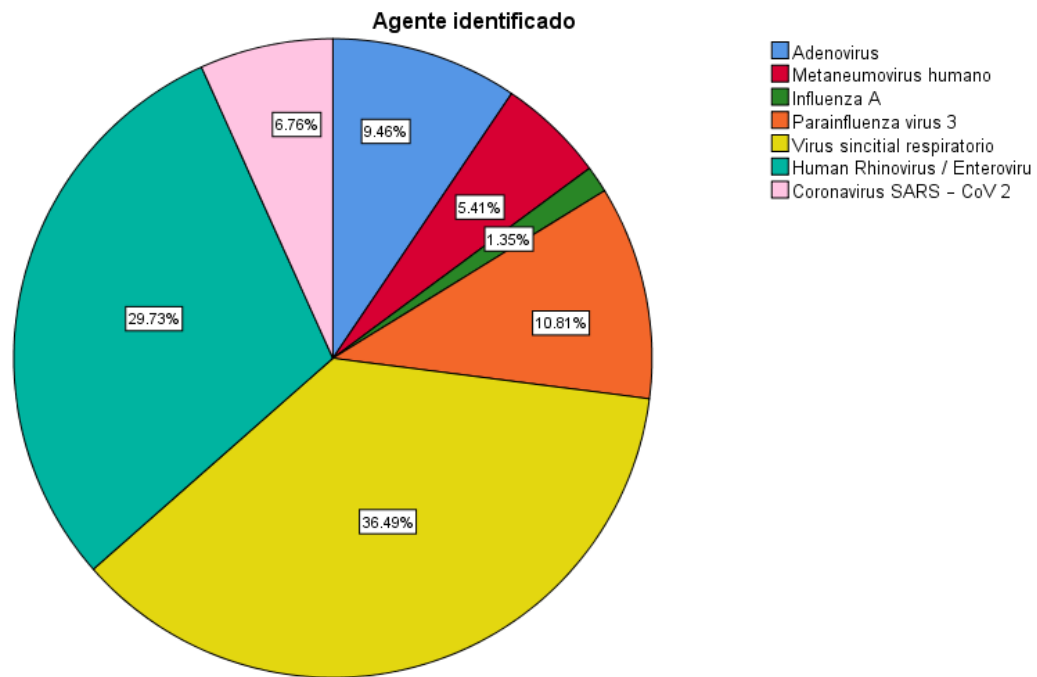


Figura 4. Distribución de los patógenos reportados

Agente identificado		
	Frecuencia	Porcentaje
Adenovirus	7	9.5
Metaneumovirus humano	4	5.4
Influenza A	1	1.4
Parainfluenza virus 3	8	10.8
Virus sincitial respiratorio	27	36.5
Human Rhinovirus / Enterovirus	22	29.7
Coronavirus SARS – CoV 2	5	6.8
Total	74	100.0

Tabla 5. Patógenos reportados

En la figura 5 y tabla 6 se muestra el patrón radiológico intersticial se encontró el 45.9% (N=34) de los casos, vidrio despulido en el 24.3% (N=18), reticular en el 2.7% (N=2) y 27% (N=20) normal-

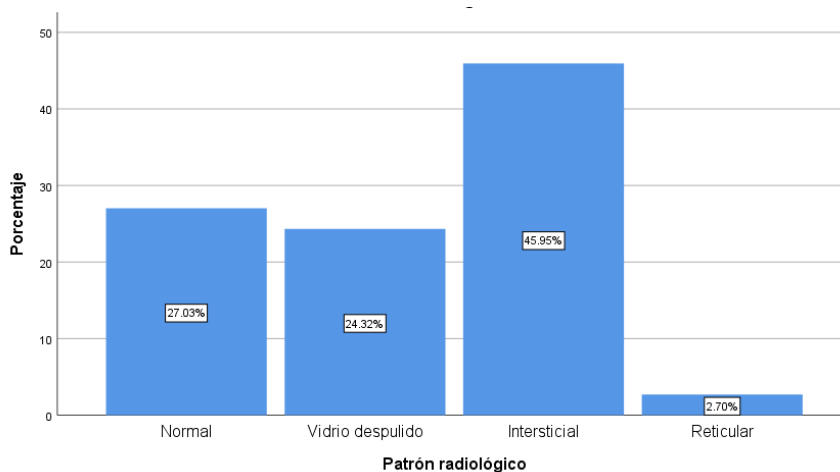


Figura 5. Patrón radiológico

	Normal	Vidrio despulido	Intersticial	Reticular
Coronavirus SARS – CoV 2	22.2%	22.2%	55.6%	0.0%
Adenovirus	0.0%	25.0%	75.0%	0.0%
Coronavirus 229E	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Coronavirus HKU1	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Coronavirus OC43	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Influenza A	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%
Human Rhinovirus / Enterovirus	28.6%	28.6%	40.0%	2.9%
Virus sincitial respiratorio	22.9%	25.7%	48.6%	2.9%
Parainfluenza virus 1	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Parainfluenza virus 2	22.2%	22.2%	55.6%	0.0%
Parainfluenza virus 3	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Parainfluenza virus 4	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%

Influenza B	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Metaneumovirus humano	40.0%	40.0%	20.0%	0.0%
Coronavirus OC43	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%

Tabla 6. Patrón radiológico

Estudio del Perfil Hematológico de acuerdo al agente identificado

Adenovirus tipo 1

Para el grupo con etiología de Adenovirus tipo 1 (N=8), representan el 2.5% (N=2) de las mujeres y el 5.5% (N=6) de los hombres, la edad promedio fue 1.73 años (.37171, +/- 1.0513). Dentro de los casos positivos se observó lo siguiente: Solo el 12.5% (N=1) presentaron un cuadro grave y el 87.5% (N=7) un cuadro leve. Se observó que el 62.5% (N=5) presentaron fiebre, 62.5% (N=5) tos y el 50% (N=4) disnea. Se observaron valores altos de dímero D, y alteración en la saturación (**Tabla 7 y 8**). El 25% (N=2) tuvieron un patrón radiológico de vidrio despulido y el 75% (N=6) intersticial. Finalmente, el 75% (N=6) contaron con la vacuna contra influenza en su esquema de vacunación.

Metaneumovirus humano

Para el grupo con etiología de Metaneumovirus humano (N=5), representan el 1.6% (N=1) de las mujeres y el 3.4% (N=4) de los hombres. La edad promedio fue 1.7106 años (.49032, +/- 1.09639). Dentro de los casos positivos se observó lo siguiente: El 100% tuvieron un cuadro leve (N=5). Se observó que el 40% (N=2) presentaron fiebre, 80% (N=4) tos y el 40% (N=2) disnea. El 40% (N=2) tuvieron un patrón radiológico normal, 40% (N=2) de vidrio despulido y el 20% (N=1) intersticial. Finalmente, el 80% (N=4) contaron con la vacuna contra COVID en su esquema de vacunación.

Los signos vitales de los pacientes con Metaneumovirus humano, la media de la frecuencia respiratoria fue 31.20 rpm (2.653, +/- 5.933) y una SpO2 de 92.8% (4.43847, +/- 4.43847).

En el panel hematológico pacientes con Metaneumovirus humano, se reportó una hemoglobina de 11.52 g/dl (.4306, +/- .9628), hematocrito 28.11% (7.03464, +/- 15.72992) y plaquetas 330.80 10⁹/L (96.59110, +/- 330.801) (**Tabla 7 y 8**).

En el panel de coagulación de pacientes con Metaneumovirus humano, se reportó TP de 11.98 s (.1593, +/- .35637), TPP 38.12 s (3.10764, +/- 6.94888), fibrinógeno 273.40 mg/dl

(27.34451, +/- 61.14417), ferritina 145.8560 ng/ml (68.00434, +/- 152.06232) y dímero D 13223.1860 ng/ml (8629.69645, +/- 19296.5878) (**Tabla 7 y 8**).

El Metaneumovirus humano mostro diferencias estadísticamente significativas en el hematocrito, donde las puntuaciones de casos negativos (M= 36.9899; DE= 5.12440) fue mayor de los positivos (M= 28.1100; DE= 15.72992) $t(72) -2.247$, $p= 0.028$.

El Metaneumovirus humano mostro diferencias estadísticamente significativas en el dímero D, donde las puntuaciones de casos positivos (M= 13223.1860; DE= 19296.5878) fue mayor de los negativos (M= 1832.8652; DE= 3574.02852) $t(72) 4.298$, $p= 0.000$.

Influenza A

Solo un paciente se registró con Influenza tipo A, con una edad de 1.5797 años de sexo masculino. El cuadro fue leve con un patrón radiológico de vidrio despulido. El sujeto tuvo fiebre, tos y disnea. Contaba con vacuna contra la influenza. Se observó una frecuencia respiratoria de 28 rpm y SpO2 de 90%.

En el panel hematológico del sujeto se reportó una hemoglobina de 9.7 g/dl, hematocrito 28.8% y plaquetas $295 \times 10^9/L$ (**Tabla 7 y 8**).

En el panel de coagulación se reportó TP de 12.8 s, TPP 35.3 s, fibrinógeno 653.50 mg/dl, ferritina 152.6318 ng/ml y dímero D 997.7900 ng/ml (**Tabla 7 y 8**).

Virus sincitial respiratorio

Para el grupo con etiología de Virus sincitial respiratorio (N=35), representan el 34.3% (N=12) de las mujeres y el 65.7% (N=23) de los hombres. La edad promedio fue .9445 años (.20230, +/- 1.19684). Dentro de los casos positivos se observó lo siguiente: El 97.1% tuvieron un cuadro leve (N=34) y .9% (N=1) grave. Se observó que el 60% (N=21) presentaron fiebre, 91.4% (N=32) tos y el 60% (N=21) disnea. El 22.9% (N=8) tuvieron un patrón radiológico normal, 25.7% (N=9) de vidrio despulido, el 48.6% (N=17) intersticial y 2.9% (N=1) reticular. Finalmente, el 40% (N=14) contaron con la vacuna contra INFLUENZA en su esquema de vacunación.

Los signos vitales de los pacientes con Virus sincitial respiratorio, la media de la frecuencia respiratoria fue 43.31 rpm (2.283, +/- 13.508) y una SpO2 de 89.5143% (1.01863, +/- 6.02627).

En el panel hematológico pacientes con Virus sincitial respiratorio, se reportó una hemoglobina de 12.031 g/dl (.3109, +/- 1.8394), hematocrito 36.3057% (.89174, +/- 5.27563) y plaquetas $406.0857 \times 10^9/L$ (31.14718, +/- 184.2692) (**Tabla 7 y 8**).

En el panel de coagulación de pacientes con Virus sincitial respiratorio, se reportó TP de 12.6914 s (.13777, +/- .81507), TPP 35.8257 s (1.05308, +/- 6.23011), fibrinógeno 322.6943 mg/dl (27.34451, +/- 14.88469), ferritina 168.4651 ng/ml (33.88775, +/- 200.48265) y dímero D 1740.5303 ng/ml (8629.69645, +/- 2810.46318) (**Tabla 7 y 8**).

Human Rhinovirus / Enterovirus

Para el grupo con etiología de Human Rhinovirus / Enterovirus (N=35), representan el 20% (N=7) de las mujeres y el 80% (N=28) de los hombres. La edad promedio fue 2.090 años (.29935, +/- 1.77100). Dentro de los casos positivos se observó lo siguiente: El 97.1% tuvieron un cuadro leve (N=34) y .9% (N=1) grave. Se observó que el 54.3% (N=19) presentaron fiebre, 82.9% (N=29) tos y el 60% (N=21) disnea. El 22.9% (N=8) tuvieron un patrón radiológico normal, 25.7% (N=9) de vidrio despolido, el 48.6% (N=17) intersticial y 2.9% (N=1) reticular. Finalmente, el 40% (N=14) contaron con la vacuna contra COVID en su esquema de vacunación.

Los signos vitales de los pacientes con Human Rhinovirus / Enterovirus, la media de la frecuencia respiratoria fue 43.97 rpm (2.212, +/- 13.089) y una SpO₂ de 89.62% (0.92590, +/- 5.47769).

En el panel hematológico pacientes con Human Rhinovirus / Enterovirus, se reportó una hemoglobina de 12.240 g/dl (.2558, +/- 1.4953), hematocrito 36.8971% (4.50669, +/- .7617736) y plaquetas 371.5429 10⁹/L (19.74460, +/- 116.81064) (**Tabla 7 y 8**).

En el panel de coagulación se reportó TP de 13.0886 s (1.17668, +/- .19889), TPP 34.8114 s (5.33230, +/- .90132), fibrinógeno 348.1229 mg/dl (103.53220, +/- 17.5001), ferritina 123.0897 ng/ml (182.05810, +/- 30.77344) y dímero D 3449.601 ng/ml (8313.2221, +/- 1405.19101) (**Tabla 7 y 8**).

Coronavirus SARS-CoV 2

Para el grupo con etiología de Coronavirus SARS – CoV 2 (N=9), representan el 44.4% (N=4) de las mujeres y el 55% (N=5) de los hombres. La edad promedio fue 1.9135 años (.57756, +/- 1.73267). Dentro de los casos positivos se observó lo siguiente: El 100% tuvieron un cuadro leve (N=9). Se observó que el 77.8% (N=7) presentaron fiebre, el 66.7% (N=6) tos y el 66.7% (N=6) disnea. El 22.7% (N=2) tuvieron un patrón radiológico normal, 22.7% (N=2) de vidrio despolido y el 55.6% (N=5) intersticial. Finalmente, el 66.7% (N=6) contaron con la vacuna contra influenza en su esquema de vacunación.

Los signos vitales de los pacientes con Coronavirus Sars – CoV 2, la media de la frecuencia respiratoria fue 34 rpm (2.544, +/- 7.632) y una SpO2 de 93% (1.01379, +/- 3.04138).

En el panel hematológico pacientes con Coronavirus SARS – CoV 2, se reportó una hemoglobina de 12.833 g/dl (.5553, +/- 1.6658), hematocrito 38.41% (.83095, +/- 6.69932) y plaquetas 333.222 10⁹/uL (46.8706, +/- 140.61186) (**Tabla 7 y 8**).

En el panel de coagulación se reportó TP de 13 s (1.53786, +/- .51262), TPP 39.88 s (8.08756, +/- 2.69585), fibrinógeno 381.0556 mg/dl (170.74043, +/- 56.91348), ferritina 303.3644 ng/ml (353.54224, +/- 117.84741) y dímero D 3580.4789 ng/ml (6931.42467, +/- 1405.19101). (**Tabla 7 y 8**)

El Coronavirus SARS – CoV 2 mostro diferencias estadísticamente significativas en el TP, donde las puntuaciones de casos positivos (M= 13; DE= 1.53786) fue mayor de los negativos (M= 12.9738; DE= .98746) t(72) 6.121, p= 0.032

El Coronavirus SARS – CoV 2 mostro diferencias estadísticamente significativas en el TTP, donde las puntuaciones de casos positivos (M= 39.8889; DE= 8.08756) fue mayor de los negativos (M= 35.4692; DE= 5.16654) t(72) 2.232, p= 0.029.

El Coronavirus SARS – CoV 2 mostro diferencias estadísticamente significativas en el ferritina, donde las puntuaciones de casos positivos (M= 303.3644; DE= 353.54224) fue mayor de los negativos (M= 133.3360; DE= 164.53555) t(72) 2.454, p= 0.017.

	Hemoglobina			Hematocrito			Plaquetas			TP		
	Gr/dL			%			X10 ³ uL			Seg		
	Medi	Mínim	Máxim	Medi	Mínim	Máxim	Medi	Mínim	Máxim	Medi	Mínim	Máxim
	a	o	o	a	o	o	a	o	o	a	o	o
Coronavirus SARS – CoV 2	12.8	10.7	16.4	38.41	31.50	48.80	333.22	174.0	584.0	13.0	11.40	15.70
Adenovirus	12.0	9.7	13.4	35.92	29.10	39.70	342.2	167.0	537.0	12.5	11.70	14.40
Influenza A	9.7	9.7	9.7	28.80	28.80	28.80	295.0	295.0	295.0	12.8	12.80	12.80

Human Rhinovirus / Enterovirus	12.2	9.3	15.4	36.9	29.10	47.70	371.5	45.00	701.0	13.0	10.70	15.80
				0			4		0	9		
Virus sincitial respiratorio	12.0	8.9	16.2	36.3	25.70	48.90	406.0	82.00	907.0	12.6	10.70	14.00
				1			9		0	9		
Parainfluenza virus 2	11.4	10.7	12.4	34.2	31.50	36.90	403.8	174.0	837.0	13.3	12.20	14.80
				2			9	0	0	7		
Parainfluenza virus 1	12.3	12.3	12.3	35.4	35.40	35.40	189.0	189.0	189.0	11.4	11.40	11.40
				0			0	0	0	0		
Metaneumovirus humano	11.5	10.2	12.6	28.1	.35	39.10	330.8	163.0	689.0	11.9	11.40	12.30
				1			0	0	0	8		

Tabla 7. Alteraciones en el perfil hematológico por virus detectado.

	TTP			Fibrinógeno			Ferritina			Dímero D		
	Seg			mg/dL			ng/dL			ng/ml		
	Medi	Míni	Máxi	Medi	Míni	Máxi	Medi	Míni	Máxi	Media	Mínim	Máxim
	a	mo	mo	a	mo	mo	a	mo	mo		o	o
Coronavirus SARS – CoV 2	39.8	30.10	55.50	381.06	200.30	705.20	303.36	41.40	1000.00	3580.48	387.48	21496.30
Adenovirus	33.88	29.10	42.00	349.74	243.90	435.20	77.66	25.80	140.29	1660.42	284.00	10000.00
Influenza A	35.30	35.30	35.30	653.50	653.50	653.50	255.00	255.00	255.00	997.79	997.79	997.79
Human Rhinovirus / Enterovirus	34.81	25.40	49.70	348.12	179.00	619.00	123.09	8.98	1000.00	3449.60	201.48	44214.15
Virus sincitial respiratorio	35.83	25.40	55.50	322.69	163.00	635.00	168.47	11.50	1000.00	1740.53	65.00	10000.00
Parainfluenza virus 2	37.96	30.50	45.10	409.74	261.90	635.40	155.92	8.98	801.00	647.56	65.00	1486.60

Parainfluenza virus 1	36.1	36.10	36.10	316.	316.5	316.5	56.0	56.08	56.08	1073.3	1073.	1073.3
	0			50	0	0	8			4	34	4
Metaneumovirus humano	38.1	31.40	49.70	273.	193.3	348.5	145.	15.30	336.0	13223.	295.3	44214.
	2			40	0	0	86		0	19	4	15

Tabla 8. Alteraciones en el perfil hematológico por virus detectado.

Vacunación

Se consideró esquema de vacunación aplicado, en los casos de pacientes con vacuna reciente contra influenza. Solo el 52.7% (N=39) contaron con vacunación vigente.

Para el perfil de hematología se evaluó la hemoglobina, hematocrito y plaquetas (**Tabla 9**). En la hemoglobina, se observó un valor medio de 12.209 gr/dl (.1959, +/- 1.6854) con un rango entre 8.9gr/dl a 16.4 gr/dl. En el hematocrito, se reportó una media de 36.38% (.76277, +/- 6.5616) con un rango entre .35% a 48.9%. En las plaquetas se determinó una media de 381.14 10⁹/L (18.70023, +/- 160.86) con un rango entre 45.00 a 907.00 10⁹/L.

Para el perfil de coagulación se evaluó TP, TTP, fibrinógeno, ferritina y Dímero D. En el TP, se observó un valor medio de 12.9770 s (.12270, +/- .12270) con un rango entre 10.70 s a 15.80 s. En el TTP, se reportó una media de 36.0068 s (.66460, +/- 5.71713) con un rango entre 25.40 s a 55.50 s. En el fibrinógeno se determinó una media de 349.7892 mg/dl (13.13994, +/- 113.03) con un rango entre 163.00 a 705.20 mg/dl. La ferritina, se reportó una media de 154.0151 ng/ml (23.4125, +/- 201.4020) con un rango entre 8.98 ng/ml a 1000.00 ng/ml. Finalmente, el dímero D con una media de 2602.4815 ng/ml (740.5969, +/- 6370.85573) con un rango entre 65.00 a 44214.15 ng/ml.

Al comparar el patrón hematológico entre los pacientes con vacunación previa contra influenza solo se identificó un incremento en las plaquetas entre los pacientes no vacunados y un incremento en el fibrinógeno de los vacunados (**Tabla 9**).

	Vacunado contra la influenza	N	Media	Desviación
Hemoglobina	Sí	39	12.103	1.5829
	No	35	12.329	1.8086
Hematocrito	Sí	39	35.5346	7.46392
	No	35	37.3429	5.32940

Plaquetas	Sí	39	321.2308	124.15132
	No	35	447.9143	172.12536
TP	Sí	39	13.1897	1.09106
	No	35	12.7400	.97564
TTP	Sí	39	35.3949	6.09983
	No	35	36.6886	5.26161
Fibrinógeno	Sí	39	375.3026	120.77071
	No	35	321.3600	97.73521
Ferritina	Sí	39	150.5923	244.83542
	No	35	157.8291	141.65324
Dímero D	Sí	39	1474.0803	3548.74555
	No	35	3859.8429	8365.47736

Tabla 9. Patrón hematológico en los pacientes vacunados contra influenza vs los no vacunados

Coinfección

En la tabla 10 se muestra el grupo con coinfección de virus identificados, donde se encontró que la infección se trataba de un patógeno (N=9) que representan el 66.2% (N=4), dos patógenos (N = 22) en el 29.7% y tres o más patógenos (N=3) en el 4.1%.

Coinfección

	Frecuencia	Porcentaje
Válido Un patógeno	49	66.2
Dos patógenos	22	29.7
Tres o más patógenos	3	4.1
Total	74	100.0

Tabla 10. Frecuencia de coinfección.

DISCUSIÓN

Las infecciones respiratorias virales agudas, son actualmente uno de los principales motivos de consulta en el servicio de urgencias de pediatría del Centenario Hospital

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Miguel Hidalgo, adquieren aún más importancia dentro del contexto que vive todo el país y el mundo actualmente por la pandemia asociada a Covid – 19 y que ha ido modificando el juicio clínico y estudio de estos pacientes a medida que se crean nuevas pautas para el diagnóstico y tratamiento.

Se pudo observar en nuestro estudio gracias a las nuevas técnicas de detección de agente viral mediante la identificación de reacción de cadenas de polimerasas (PCR) una distribución heterogénea entre los diferentes grupos de edad de la población estudiada, siendo el Virus Sincitial Respiratorio y el Rhinovirus / Enterovirus representando >50% de los casos reportados por infección respiratoria viral aguda entre los pacientes de 0 a 5 años de edad, donde se realizaron hospitalizaciones sobre todo aquellos que presentaron un cuadro leve pero con compromiso en la ventilación y en los menores de 1 año. Se reportaron además casos de coinfección de más de >2 patógenos dentro el estudio del panel respiratorio que contrastan con la severidad del cuadro y reacción inflamatoria en comparación con aquellos pacientes a quien solo se identificaba un solo virus causal.

Nuestro estudio muestra que hay alteraciones de la coagulación principalmente dados por TP, TTP y dímero D, lo que traducen una respuesta inflamatoria a nivel sistémico inducida por múltiples vías que activan los diferentes sistemas de la coagulación y no necesariamente trombosis, ya que ningún paciente estudiado presentó tal evento.

El hallazgo observado del dímero D en los casos positivos de Metaneumovirus humano no coincide con lo descrito en la bibliografía, donde autores como Céspedes et al (2016)(123), no mencionan alteraciones en el perfil hematológico, concentrando la información en la expresión de receptores y secreción de citocinas. La elevación de IL-6 en este patógeno puede promover la formación de coágulos, elevado los niveles de fibrinógeno y trombocitosis. Similar a los casos de COVID-19 donde esta estimulación puede acompañarse de niveles elevados de dímero D. Este fenómeno se ha aplicado por la regulación positiva en los alvéolos por los macrófagos alveolares elevación del dímero D.(123) Sin embargo, este fenómeno se ha estudiado con mayor profundidad en los pacientes con COVID-19(125), por lo que es necesario corroborar este fenómeno en otras etiologías respiratorias.

La disfunción de la coagulación está estrechamente relacionada con la gravedad de los pacientes con COVID-19, en los que un nivel bajo de plaquetas, un dímero d elevado, TP, TTP el fibrinógeno al ingreso pueden servir como indicadores de riesgo de mayor agresividad de la enfermedad ((52,101)). Los resultados observados en el estudio

coinciden con los tiempos de TP y TTP reportados por autores como Zhu et al ((126)), Lin et al ((127)) y Di Minno et al ((128)).

Se ha reportado por Poll et al. ((107)) que un estado de infección viral provoca la coagulación inducida por la inflamación a través del factor tisular. Un estado procoagulante neto se produce además por el deterioro del funcionamiento de los mecanismos anticoagulantes, lo que justifica los resultados en aquellos pacientes no solamente infectados por SarS – CoV 2 pueden presentar alteraciones en el perfil hematológico sino también por otros virus del tracto respiratorio como se hizo en nuestra población de 74 pacientes estudiados, sin haber necesidad de que estos tuvieran necesariamente manejo antitromboprolifáctico o bien antitrombótico.

CONCLUSIONES

La principal limitante del estudio fue la muestra pequeña utilizada, que al subagrupar en los patógenos positivos en los pacientes impidieron realizar una adecuada comparación de las medias en los perfiles. En futuros estudios es importante incluir un número mayor de población por grupos que permita realizar un adecuado análisis de las alteraciones en perfil hematológico. En este estudio se incluyó únicamente el perfil hematológico tomado al ingreso del servicio, adicional es importante incluir la estancia intrahospitalaria y un registro diario del perfil hematológico para futuros estudios, así como el empleo de anticoagulantes.

En este estudio se observó que alteraciones en los niveles de fibrinógeno y dímero D, sin embargo, dichos valores no tuvieron una diferencia significativamente estadística entre los virus incluidos en el estudio.

Glosario

Virus: Organismo de estructura muy sencilla, compuesto de proteínas y ácidos nucleicos, y capaz de reproducirse solo en el seno de células vivas específicas, utilizando su metabolismo.

Perfil hematológico: serie de análisis destinados a proporcionar información acerca de las células sanguíneas y el proceso de coagulación de la persona.

Coagulación: proceso por el cual la sangre pierde su estado líquido convirtiéndose en un gel, y formar un coágulo.

Trombo: coagulo de sangre en un vaso sanguineo.

Trombosis: formación de un trombo en un vaso sanguineo.

Hemorragia: flujo de sangre por rotura de vasos sanguineos.

PCR: técnica de la biología molecular que permite detectar fragmentos de material genético de un agente infeccioso.

Dímero D: producto de degradación de fibrina

Covid – 19: enfermedad por coronavirus 2019, causada por el SARS-CoV-2.

Vacuna: sustancia compuesta de microorganismos atenuados o muertos que se inoculan para provocar una respuesta inmune.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Iba T, Levy JH, Levi M. Viral-Induced Inflammatory Coagulation Disorders: Preparing for Another Epidemic. *Thrombosis and Haemostasis*. 2021 Jul 30; Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/a-1562-7599>
2. Goeijenbier M, van Wissen M, van de Weg C, Jong E, Gerdes VEA, Meijers JCM, et al. Review: Viral infections and mechanisms of thrombosis and bleeding. *Journal of Medical Virology*. 2012 Oct 1;84(10):1680–96. Available from: <https://doi.org/10.1002/jmv.23354>
3. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020 Jun;7(6):e438–40. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30145-9
4. Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. *Critical Care Medicine*. 2020 Sep 28;48(9):1358–64. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/CCM.0000000000004458>
5. Marty AM, Jahrling PB, Geisbert TW. Viral hemorrhagic fevers. *Clin Lab Med*. 2006 Jun;26(2):345–86, viii. doi: 10.1016/j.cll.2006.05.001
6. Bray M. Pathogenesis of viral hemorrhagic fever. *Curr Opin Immunol*. 2005 Aug;17(4):399–403. doi: 10.1016/j.coi.2005.05.001
7. Iba T, Levy JH, Levi M. Viral-Induced Inflammatory Coagulation Disorders: Preparing for Another Epidemic. *Thromb Haemost*. 2021 Jul; doi: 10.1055/a-1562-7599
8. Kazancioglu S, Bastug A, Ozbay BO, Kemirtlek N, Bodur H. The role of haematological parameters in patients with COVID-19 and influenza virus infection. *Epidemiology and Infection*. 2020 Nov 5;148:e272. Available from:

https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S095026882000271X/type/journal_article

9. Han Q, Wen X, Wang L, Han X, Shen Y, Cao J, et al. Role of hematological parameters in the diagnosis of influenza virus infection in patients with respiratory tract infection symptoms. *J Clin Lab Anal.* 2020 May;34(5):e23191. doi: 10.1002/jcla.23191
10. Naess A, Nilssen SS, Mo R, Eide GE, Sjørnsen H. Role of neutrophil to lymphocyte and monocyte to lymphocyte ratios in the diagnosis of bacterial infection in patients with fever. *Infection.* 2017 Jun 19;45(3):299–307. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s15010-016-0972-1>
11. Chen J, Chen M-H, Li S, Guo Y-L, Zhu C-G, Xu R-X, et al. Usefulness of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Predicting the Severity of Coronary Artery Disease: A Gensini Score Assessment. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis.* 2014;21(12):1271–82. doi: 10.5551/jat.25940
12. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine.* 2020;382(18):1708–20. doi: 10.1056/nejmoa2002032
13. Kermali M, Khalsa RK, Pillai K, Ismail Z, Harky A. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 - A systematic review. *Life Sci.* 2020 Aug;254:117788. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117788
14. Yang A-P, Liu J-P, Tao W-Q, Li H-M. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol.* 2020 Jul;84:106504. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106504
15. Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. Vol. 92, *Journal of medical virology.* 2020. p. 1733–4. doi: 10.1002/jmv.25819
16. Blondonnet R, Constantin J-M, Sapin V, Jabaudon M. A Pathophysiologic Approach to Biomarkers in Acute Respiratory Distress Syndrome. Perry G, editor. *Disease Markers.* 2016;2016:3501373. Available from: <https://doi.org/10.1155/2016/3501373>
17. Bone RC, Francis PB, Pierce AK. Intravascular coagulation associated with the adult respiratory distress syndrome. *The American Journal of Medicine.* 1976;61(5):585–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0002934376901352>
18. Colling ME, Kanthi Y. COVID–19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. *Vascular Medicine.* 2020 Oct 19;25(5):471–8. Available from: <https://doi.org/10.1177/1358863X20932640>
19. Senchenkova EY, Russell J, Esmon CT, Granger DN. Roles of Coagulation and fibrinolysis in angiotensin II-enhanced microvascular thrombosis. *Microcirculation.* 2014 Jul;21(5):401–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24495184>
20. González-Villalva A, de la Peña-Díaz A, Rojas-Lemus M, López-Valdez N, Ustarroz-Cano M, García-Peláez I, et al. Fisiología de la hemostasia y su alteración por la coagulopatía

en COVID-19. *Revista de la Facultad de Medicina*. 2020 Sep 25;63(5):45–57. Available from:
https://www.revistafacmed.com/index.php?option=com_phocadownload&view=file&id=1344:fisiologia-de-la-hemostasia-y-su-alteracin&Itemid=1

21. Wu Z, McGoogan JM. 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*. 2020 Apr;323(13):1239–42. doi: 10.1001/jama.2020.2648
22. Nicolai L, Leunig A, Brambs S, Kaiser R, Weinberger T, Weigand M, et al. Immunothrombotic Dysregulation in COVID-19 Pneumonia Is Associated With Respiratory Failure and Coagulopathy. *Circulation*. 2020 Sep;142(12):1176–89. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048488
23. Zimmermann P, Curtis N. COVID-19 in Children, Pregnancy and Neonates: A Review of Epidemiologic and Clinical Features. *Pediatr Infect Dis J*. 2020 Jun;39(6):469–77. doi: 10.1097/INF.0000000000002700
24. Hennon TR, Penque MD, Abdul-Aziz R, Alibrahim OS, McGreevy MB, Prout AJ, et al. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. *Prog Pediatr Cardiol*. 2020 May 23;101232. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32837142>
25. Whitworth H, Sartain SE, Kumar R, Armstrong K, Ballester L, Betensky M, et al. Rate of thrombosis in children and adolescents hospitalized with COVID-19 or MIS-C. *Blood*. 2021 Jul;138(2):190–8. doi: 10.1182/blood.2020010218
26. Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Critical Care*. 2020;24(1):353. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03062-7>
27. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020 Jul;191:145–7. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013
28. Mitchell WB, Davila J, Keenan J, Jackson J, Tal A, Morrone KA, et al. Children and young adults hospitalized for severe COVID-19 exhibit thrombotic coagulopathy. *Pediatr Blood Cancer*. 2021 Jul;68(7):e28975. doi: 10.1002/pbc.28975
29. Esposito S, Marchetti F, Lanari M, Caramelli F, de Fanti A, Vergine G, et al. COVID-19 Management in the Pediatric Age: Consensus Document of the COVID-19 Working Group in Paediatrics of the Emilia-Romagna Region (RE-CO-Ped), Italy. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021 Apr 8;18(8):3919. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/18/8/3919>
30. Andrew M, David M, Adams M, Ali K, Anderson R, Barnard D, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood*. 1994 Mar;83(5):1251–7.

31. Kim H-J, Choi SM, Lee J, Park YS, Lee C-H, Yim J-J, et al. Respiratory virus of severe pneumonia in South Korea: Prevalence and clinical implications. PLOS ONE. 2018 Jun 18;13(6):e0198902. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198902>
32. Hussain SA, Zafar A, Faisal H, Vasylyeva O, Imran F. Adenovirus-Associated Disseminated Intravascular Coagulation. Cureus. 2021 Mar 30;13(3):e14194. Available from: <https://www.cureus.com/articles/55524-adenovirus-associated-disseminated-intravascular-coagulation>
33. Azzarone B, Veneziani I, Moretta L, Maggi E. Pathogenic Mechanisms of Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia in People Receiving Anti-COVID-19 Adenoviral-Based Vaccines: A Proposal. Front Immunol. 2021;12:728513. doi: 10.3389/fimmu.2021.728513
34. Koupenova M, Corkrey HA, Vitseva O, Manni G, Pang CJ, Clancy L, et al. The role of platelets in mediating a response to human influenza infection. Nat Commun. 2019 Apr;10(1):1780. doi: 10.1038/s41467-019-09607-x
35. Sugiyama MG, Gamage A, Zyla R, Armstrong SM, Advani S, Advani A, et al. Influenza Virus Infection Induces Platelet-Endothelial Adhesion Which Contributes to Lung Injury. Journal of Virology. 2016;90(4):1812–23. doi: 10.1128/jvi.02599-15
36. Kok EY, Srivaths L, Grimes AB, Vogel TP, Sexson Tejtzel SK, Muscal E. Immune thrombocytopenia following multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) - a case series. Pediatr Hematol Oncol. 2021 Oct;38(7):663–8. doi: 10.1080/08880018.2021.1917737
37. Oldenburg J, Klamroth R, Langer F, Albisetti M, von Auer C, Ay C, et al. Diagnosis and Management of Vaccine-Related Thrombosis following AstraZeneca COVID-19 Vaccination: Guidance Statement from the GTH. Hamostaseologie. 2021 Jun;41(3):184–9. doi: 10.1055/a-1469-7481
38. Agra IKR, Amorim Filho AG, Lin LH, Biancolin SE, Francisco RPV, Brizot M de L. Parameters Associated with Adverse Fetal Outcomes in Parvovirus B19 Congenital Infection. Revista brasileira de ginecologia e obstetricia : revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia. 2017 Nov;39(11):596–601. doi: 10.1055/s-0037-1606859
39. Melamed N, Whittle W, Kelly EN, Windrim R, Seaward PGR, Keunen J, et al. Fetal thrombocytopenia in pregnancies with fetal human parvovirus-B19 infection. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2015;212(6):793.e1-793.e8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002937815001040>
40. Bachelier K, Biehl S, Schwarz V, Kindermann I, Kandolf R, Sauter M, et al. Parvovirus B19-induced vascular damage in the heart is associated with elevated circulating endothelial microparticles. PLOS ONE. 2017 May 22;12(5):e0176311. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176311>
41. McDaniel CG, Commander SJ, DeLaura I, Cantrell S, Leraas HJ, Moore CB, et al. Coagulation Abnormalities and Clinical Complications in Children With SARS-CoV-2: A

- Systematic Review of 48,322 Patients. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2021 Dec; doi: 10.1097/MPH.0000000000002321
42. Zheng S-Y, Xiao Q-Y, Xie X-H, Deng Y, Ren L, Tian D-Y, et al. Association between secondary thrombocytosis and viral respiratory tract infections in children. *Scientific Reports.* 2016 Sep 11;6(1):22964. Available from: <http://www.nature.com/articles/srep22964>
 43. Kullaya VI, de Mast Q, van der Ven A, elMoussaoui H, Kibiki G, Simonetti E, et al. Platelets Modulate Innate Immune Response Against Human Respiratory Syncytial Virus In Vitro. *Viral Immunology.* 2017 Aug 7;30(8):576–81. Available from: <https://doi.org/10.1089/vim.2016.0161>
 44. Gussow AB, Auslander N, Faure G, Wolf YI, Zhang F, Koonin E v. Genomic determinants of pathogenicity in SARS-CoV-2 and other human coronaviruses. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2020;117(26):15193–9. Available from: <https://www.pnas.org/content/117/26/15193>
 45. O’Leary VB, Dolly OJ, Höschl C, Černa M, Ovsepián SV. Unpacking Pandora From Its Box: Deciphering the Molecular Basis of the SARS-CoV-2 Coronavirus. *Int J Mol Sci.* 2020 Dec 31;22(1):386. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33396557>
 46. Biswas S, Thakur V, Kaur P, Khan A, Kulshrestha S, Kumar P. Blood clots in COVID-19 patients: Simplifying the curious mystery. *Med Hypotheses.* 2021 Jan;146:110371. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110371
 47. Pang X, Zhang R, Cheng G. Progress towards understanding the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. *Virol Sin.* 2017 Feb;32(1):16–22. doi: 10.1007/s12250-016-3855-9
 48. Mammen MP, Lyons A, Innis BL, Sun W, McKinney D, Chung RCY, et al. Evaluation of dengue virus strains for human challenge studies. *Vaccine.* 2014 Mar;32(13):1488–94. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.12.040
 49. Anderson JR, Rico-Hesse R. *Aedes aegypti* vectorial capacity is determined by the infecting genotype of dengue virus. *Am J Trop Med Hyg.* 2006 Nov;75(5):886–92.
 50. Rico-Hesse R. Microevolution and virulence of dengue viruses. *Adv Virus Res.* 2003;59:315–41. doi: 10.1016/s0065-3527(03)59009-1
 51. Ritchie SA, Pyke AT, Hall-Mendelin S, Day A, Mores CN, Christofferson RC, et al. An Explosive Epidemic of DENV-3 in Cairns, Australia. *PLOS ONE.* 2013 Jul 16;8(7):e68137. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068137>
 52. Samprathi M, Jayashree M. Biomarkers in COVID-19: An Up-To-Date Review. *Frontiers in Pediatrics.* 2021 Mar 30;8(December 2019):1–12. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2020.607647/full>
 53. Devreese KMJ. COVID-19-related laboratory coagulation findings. *Int J Lab Hematol.* 2021 Jul;43 Suppl 1(Suppl 1):36–42. doi: 10.1111/ijlh.13547

54. Sookaromdee P, Wiwanitkit V. Hydroxychloroquine, TTP, COVID-19, and SLE. Vol. 38, Turkish journal of haematology : official journal of Turkish Society of Haematology. 2021. p. 99–100. doi: 10.4274/tjh.galenos.2021.2020.0770
55. Lee C, Choi WJ. Overview of COVID-19 inflammatory pathogenesis from the therapeutic perspective. Arch Pharm Res. 2021 Jan;44(1):99–116. doi: 10.1007/s12272-020-01301-7
56. Banerjee S, Sandhu M, Tonzi E, Tambe A, Gambhir HS. Immune-Mediated Thrombocytopenia Associated With Ad26.COVS.2.S (Janssen; Johnson & Johnson) Vaccine. Am J Ther. 2021 Aug;28(5):e604–6. doi: 10.1097/MJT.0000000000001431
57. Burnham EL, Janssen WJ, Riches DWH, Moss M, Downey GP. The fibroproliferative response in acute respiratory distress syndrome: mechanisms and clinical significance. Eur Respir J. 2014 Jan;43(1):276–85. doi: 10.1183/09031936.00196412
58. Zinter MS, Spicer A, Orwoll BO, Alkhouli M, Dvorak CC, Calfee CS, et al. Plasma angiopoietin-2 outperforms other markers of endothelial injury in prognosticating pediatric ARDS mortality. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2016 Feb;310(3):L224-31. doi: 10.1152/ajplung.00336.2015
59. Singhanian N, Bansal S, Nimmatoori DP, Ejaz AA, McCullough PA, Singhanian G. Current Overview on Hypercoagulability in COVID-19. Am J Cardiovasc Drugs. 2020 Oct;20(5):393–403. doi: 10.1007/s40256-020-00431-z
60. Domingo P, Mur I, Pomar V, Corominas H, Casademont J, de Benito N. The four horsemen of a viral Apocalypse: The pathogenesis of SARS-CoV-2 infection (COVID-19). EBioMedicine. 2020 Aug;58:102887. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102887
61. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Vol. 395, Lancet (London, England). 2020. p. 1417–8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
62. Lichtenberger LM, Vijayan KV. Is COVID-19-Induced Platelet Activation a Cause of Concern for Patients with Cancer? Cancer Res. 2021 Mar;81(5):1209–11. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-20-3691
63. Tana M, Tana C, Rizzo G, Ricci F, Porreca E. Risk factors and current management of venous thromboembolism in patients with primary immune thrombocytopenic purpura. Vol. 86, European journal of internal medicine. Netherlands; 2021. p. 121–3. doi: 10.1016/j.ejim.2021.01.026
64. Ciccacese G, Drago F, Boatti M, Porro A, Muzic SI, Parodi A. Oral erosions and petechiae during SARS-CoV-2 infection. Vol. 93, Journal of medical virology. 2021. p. 129–32. doi: 10.1002/jmv.26221
65. Canzano P, Brambilla M, Porro B, Cosentino N, Tortorici E, Vicini S, et al. Platelet and Endothelial Activation as Potential Mechanisms Behind the Thrombotic Complications of COVID-19 Patients. JACC Basic Transl Sci. 2021 Mar;6(3):202–18. doi: 10.1016/j.jacbts.2020.12.009

66. Lippi G, Szergyuk I, de Oliveira MHS, Benoit SW, Benoit JL, Favalaro EJ, et al. The role of lipoprotein(a) in coronavirus disease 2019 (COVID-19) with relation to development of severe acute kidney injury. *J Thromb Thrombolysis*. 2021 Oct;1–5. doi: 10.1007/s11239-021-02597-y
67. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Favalaro EJ, Lavie CJ, Henry BM. Coronavirus Disease 2019-Associated Coagulopathy. *Mayo Clin Proc*. 2021 Jan;96(1):203–17. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.10.031
68. Lippi G, Henry BM, Sanchis-Gomar F. Plasma Antithrombin Values Are Significantly Decreased in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients with Severe Illness. *Semin Thromb Hemost*. 2021 Jun;47(4):460–2. doi: 10.1055/s-0040-1716873
69. Savastano MC, Culiarsi C, Savastano A, Gambini G, Caporossi T, Rizzo S. Focal superior quadrant haemorrhages in post COVID-19 patient: A target for personalized medicine. *Eur J Ophthalmol*. 2021 Jun;11206721211021296. doi: 10.1177/11206721211021296
70. Worrall AP, Kelly C, O'Neill A, Reidy N, O'Doherty M, Griffin L, et al. Transfusion requirements in patients with COVID-19. Vol. 106, *European journal of haematology*. 2021. p. 132–4. doi: 10.1111/ejh.13521
71. An H, Zhang J, Zhou T, Li T, Li S, Huang C, et al. Inflammation/coagulopathy/fibrinolysis: Dynamic indicators of COVID-19 progression in patients with moderate COVID-19 in Wenzhou, China. *Clin Immunol*. 2021 Nov;232:108852. doi: 10.1016/j.clim.2021.108852
72. Canoğlu K, Şaylan B, Çalışkan T. COVID-19 and thrombosis: Prophylaxis and management. *Tuberkuloz ve toraks*. 2021 Jun;69(2):269–78. doi: 10.5578/tt.20219818
73. Krishnaswamy S, Ageno W, Arabi Y, Barbui T, Cannegieter S, Carrier M, et al. Illustrated State-of-the-Art Capsules of the ISTH 2020 Congress. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021 Jul;5(5):e12532. doi: 10.1002/rth2.12532
74. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. 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 Rheumatol*. 2021 Apr;73(4):e13–29. doi: 10.1002/art.41616
75. Tang L v, Hu Y. Hemophagocytic lymphohistiocytosis after COVID-19 vaccination. Vol. 14, *Journal of hematology & oncology*. 2021. p. 87. doi: 10.1186/s13045-021-01100-7
76. Menachery VD, Gralinski LE. Coagulation and wound repair during COVID-19. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2021 Oct;40(10):1076–81. doi: 10.1016/j.healun.2021.06.006
77. Bellmann-Weiler R, Lanser L, Barket R, Rangger L, Schapfl A, Schaber M, et al. Prevalence and Predictive Value of Anemia and Dysregulated Iron Homeostasis in Patients with COVID-19 Infection. *J Clin Med*. 2020 Jul;9(8). doi: 10.3390/jcm9082429

78. Zhang S, Liu Y, Wang X, Yang L, Li H, Wang Y, et al. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. *J Hematol Oncol*. 2020 Sep;13(1):120. doi: 10.1186/s13045-020-00954-7
79. Chen Z, Hu J, Liu L, Zhang Y, Liu D, Xiong M, et al. Clinical Characteristics of Patients with Severe and Critical COVID-19 in Wuhan: A Single-Center, Retrospective Study. *Infect Dis Ther*. 2021 Mar;10(1):421–38. doi: 10.1007/s40121-020-00379-2
80. Goldenberg NM, Kuebler WM. Endothelial cell regulation of pulmonary vascular tone, inflammation, and coagulation. *Compr Physiol*. 2015 Apr;5(2):531–59. doi: 10.1002/cphy.c140024
81. Pierce RW, Giuliano JSJ, Pober JS. Endothelial Cell Function and Dysfunction in Critically Ill Children. *Pediatrics*. 2017 Jul;140(1). doi: 10.1542/peds.2017-0355
82. Agrawal A, Matthay MA, Kangelaris KN, Stein J, Chu JC, Imp BM, et al. Plasma angiopoietin-2 predicts the onset of acute lung injury in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Apr;187(7):736–42. doi: 10.1164/rccm.201208-1460OC
83. Moss M, Gillespie MK, Ackerson L, Moore FA, Moore EE, Parsons PE. Endothelial cell activity varies in patients at risk for the adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 1996 Nov;24(11):1782–6. doi: 10.1097/00003246-199611000-00004
84. Ware LB, Conner ER, Matthay MA. von Willebrand factor antigen is an independent marker of poor outcome in patients with early acute lung injury. *Crit Care Med*. 2001 Dec;29(12):2325–31. doi: 10.1097/00003246-200112000-00016
85. el Basset Abo El Ezz AA, Abd El Hafez MA, el Amrousy DM, el Momen Suliman GA. The predictive value of Von Willebrand factor antigen plasma levels in children with acute lung injury. *Pediatr Pulmonol*. 2017 Jan;52(1):91–7. doi: 10.1002/ppul.23518
86. Shanley TP, Warner RL, Ward PA. The role of cytokines and adhesion molecules in the development of inflammatory injury. *Mol Med Today*. 1995 Apr;1(1):40–5. doi: 10.1016/1357-4310(95)80019-0
87. Zimmerman GA, Albertine KH, Carveth HJ, Gill EA, Grissom CK, Hoidal JR, et al. Endothelial activation in ARDS. *Chest*. 1999 Jul;116(1 Suppl):18S-24S. doi: 10.1378/chest.116.suppl_1.18s
88. Okajima K, Harada N, Sakurai G, Soga Y, Suga H, Terada T, et al. Rapid assay for plasma soluble E-selectin predicts the development of acute respiratory distress syndrome in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Transl Res*. 2006 Dec;148(6):295–300. doi: 10.1016/j.trsl.2006.07.009
89. Comellas AP, Briva A. Role of endothelin-1 in acute lung injury. *Transl Res*. 2009 Jun;153(6):263–71. doi: 10.1016/j.trsl.2009.02.007
90. Kowalczyk A, Kleniewska P, Kolodziejczyk M, Skibska B, Goraca A. The role of endothelin-1 and endothelin receptor antagonists in inflammatory response and sepsis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2015 Feb;63(1):41–52. doi: 10.1007/s00005-014-0310-1

91. Dobson GP, Biros E, Letson HL, Morris JL. Living in a Hostile World: Inflammation, New Drug Development, and Coronavirus. *Front Immunol.* 2020;11:610131. doi: 10.3389/fimmu.2020.610131
92. Boehme MWJ, Galle P, Stremmel W. Kinetics of thrombomodulin release and endothelial cell injury by neutrophil-derived proteases and oxygen radicals. *Immunology.* 2002 Nov;107(3):340–9. doi: 10.1046/j.1365-2567.2002.01469.x
93. Schwartzberg L, Lin A, Jorizzo J. Cutaneous Manifestations of COVID-19. *Cutis.* 2021 Feb;107(2):90–4. doi: 10.12788/cutis.0176
94. Schwingshackl A, Kimura D, Rovnaghi CR, Saravia JS, Cormier SA, Teng B, et al. Regulation of inflammatory biomarkers by intravenous methylprednisolone in pediatric ARDS patients: Results from a double-blind, placebo-controlled randomized pilot trial. *Cytokine.* 2016 Jan;77:63–71. doi: 10.1016/j.cyto.2015.10.007
95. Phung TTB, Suzuki T, Phan PH, Kawachi S, Furuya H, Do HT, et al. Pathogen screening and prognostic factors in children with severe ARDS of pulmonary origin. *Pediatr Pulmonol.* 2017 Nov;52(11):1469–77. doi: 10.1002/ppul.23694
96. Popadic V, Klasnja S, Milic N, Rajovic N, Aleksic A, Milenkovic M, et al. Predictors of Mortality in Critically Ill COVID-19 Patients Demanding High Oxygen Flow: A Thin Line between Inflammation, Cytokine Storm, and Coagulopathy. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:6648199. doi: 10.1155/2021/6648199
97. Flori HR, Ware LB, Milet M, Matthay MA. Early elevation of plasma von Willebrand factor antigen in pediatric acute lung injury is associated with an increased risk of death and prolonged mechanical ventilation. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies.* 2007 Mar;8(2):96–101. doi: 10.1097/01.PCC.0000257097.42640.6F
98. Huang C. Pathogenesis of Coronaviruses Through Human Monocytes and Tissue Macrophages. *Viral Immunol.* 2021 Nov;34(9):597–606. doi: 10.1089/vim.2021.0038
99. Zhang J, Huang X, Ding D, Tao Z. Platelet-driven coagulopathy in COVID-19 patients: in comparison to seasonal influenza cases. *Exp Hematol Oncol.* 2021 May;10(1):34. doi: 10.1186/s40164-021-00228-z
100. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastiris E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020 Jul;95(7):834–47. doi: 10.1002/ajh.25829
101. Weidmann MD, Ofori K, Rai AJ. Laboratory Biomarkers in the Management of Patients With COVID-19. *Am J Clin Pathol.* 2021 Feb;155(3):333–42. doi: 10.1093/ajcp/aqaa205
102. Tang G, Luo Y, Lu F, Li W, Liu X, Nan Y, et al. Prediction of Sepsis in COVID-19 Using Laboratory Indicators. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:586054. doi: 10.3389/fcimb.2020.586054
103. Zhang Q-Y, Xu B-W, Du J-B. Similarities and differences between multiple inflammatory syndrome in children associated with COVID-19 and Kawasaki disease: clinical

- presentations, diagnosis, and treatment. *World J Pediatr.* 2021 Aug;17(4):335–40. doi: 10.1007/s12519-021-00435-y
104. Israni A, Goulden CJ, Harky A. Laboratory biomarkers and prognosis in Covid-19, where do we stand? Vol. 31, *Reviews in medical virology.* 2021. p. e2296. doi: 10.1002/rmv.2296
 105. Zheng R, Zhou J, Song B, Zheng X, Zhong M, Jiang L, et al. COVID-19-associated coagulopathy: thromboembolism prophylaxis and poor prognosis in ICU. *Exp Hematol Oncol.* 2021 Feb;10(1):6. doi: 10.1186/s40164-021-00202-9
 106. Katz JM, Libman RB, Wang JJ, Filippi CG, Sanelli P, Zlochower A, et al. COVID-19 Severity and Stroke: Correlation of Imaging and Laboratory Markers. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2021 Jan;42(2):257–61. doi: 10.3174/ajnr.A6920
 107. van der Poll T, de Boer JD, Levi M. The effect of inflammation on coagulation and vice versa. *Curr Opin Infect Dis.* 2011 Jun;24(3):273–8. doi: 10.1097/QCO.0b013e328344c078
 108. Morris G, Bortolasci CC, Puri BK, Marx W, O'Neil A, Athan E, et al. The cytokine storms of COVID-19, H1N1 influenza, CRS and MAS compared. Can one sized treatment fit all? *Cytokine.* 2021 Aug;144:155593. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155593
 109. Singh AK, Bansal S, Singhania N, Singhania G. Recurrent arteriovenous graft thrombosis in COVID-19 positive patient. Vol. 9, *Clinical case reports.* 2021. p. e04732. doi: 10.1002/ccr3.4732
 110. Thaler J, Ay C, Gleixner K v, Hauswirth AW, Cacioppo F, Grafeneder J, et al. Successful treatment of vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia (VIPIT). Vol. 19, *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2021. p. 1819–22. doi: 10.1111/jth.15346
 111. Cittone MG, Battegay R, Condoluci A, Terzi di Bergamo L, Fernandes E, Galfetti E, et al. The statistical risk of diagnosing coincidental acquired hemophilia A following anti-SARS-CoV-2 vaccination. Vol. 19, *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* England; 2021. p. 2360–2. doi: 10.1111/jth.15421
 112. Tran VL, Parsons S, Varela CR. The Trilogy of SARS-CoV-2 in Pediatrics (Part 3): Thrombosis, Anticoagulant, and Antiplatelet Considerations. *The journal of pediatric pharmacology and therapeutics : JPPT : the official journal of PPAG.* 2021;26(6):565–76. doi: 10.5863/1551-6776-26.6.565
 113. Bansal A, Kumar A, Patel D, Puri R, Kalra A, Kapadia SR, et al. Meta-analysis Comparing Outcomes in Patients With and Without Cardiac Injury and Coronavirus Disease 2019 (COVID 19). *Am J Cardiol.* 2021 Feb;141:140–6. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.11.009
 114. Galindo-Calvillo CD, Rodríguez-Roque CS, Gómez-De León A, Tarín-Arzaga L, Gómez-Almaguer D. Treating thrombotic thrombocytopenic purpura without plasma exchange during the COVID-19 pandemic. A case report and a brief literature review. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis.* 2021 Jun;60(3):103107. doi: 10.1016/j.transci.2021.103107

115. Pinto Pereira J, Hantson P, Gerard L, Wittebole X, Laterre P-F, Lambert C, et al. Management of COVID-19 Coagulopathy in a Patient with Severe Haemophilia A. Vol. 144, *Acta haematologica*. 2021. p. 319–21. doi: 10.1159/000510591
116. Tsutsumi T, Saito M, Nagai H, Yamamoto S, Ikeuchi K, Lim LA, et al. Association of coagulopathy with liver dysfunction in patients with COVID-19. *Hepatol Res*. 2021 Feb;51(2):227–32. doi: 10.1111/hepr.13577
117. Takasaki K, Tsunenari T, Mori K, Aochi S. COVID-19 with essential thrombocythemia treated with apixaban for antithrombotic prophylaxis. *BMJ Case Rep*. 2021 Nov;14(11). doi: 10.1136/bcr-2021-246700
118. Campello E, Bulato C, Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, Cola M, et al. Thrombin generation in patients with COVID-19 with and without thromboprophylaxis. *Clin Chem Lab Med*. 2021 Jun;59(7):1323–30. doi: 10.1515/cclm-2021-0108
119. Salabei JK, Fishman TJ, Asnake ZT, Ali A, Iyer UG. COVID-19 Coagulopathy: Current knowledge and guidelines on anticoagulation. *Heart Lung*. 2021;50(2):357–60. doi: 10.1016/j.hrtlng.2021.01.011
120. Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol*. 2020 Jul;92(7):791–6. doi: 10.1002/jmv.25770
121. Wada H, Gabazza EC, Asakura H, Koike K, Okamoto K, Maruyama I, et al. Comparison of diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation (DIC): diagnostic criteria of the International Society of Thrombosis and Hemostasis and of the Japanese Ministry of Health and Welfare for overt DIC. *Am J Hematol*. 2003 Sep;74(1):17–22. doi: 10.1002/ajh.10377
122. Moreno G, Carbonell R, Bodí M, Rodríguez A. Revisión sistemática sobre la utilidad pronóstica del dímero-D, coagulación intravascular diseminada y tratamiento anticoagulante en pacientes graves con COVID-19. *Medicina Intensiva*. 2021 Jan;45(1):42–55. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S021056912030187X>