



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Parámetros hematológicos en niños  
con infección por SARS- COV-2 en el  
Hospital Federico Gómez.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN:

HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

Dra. Gema María Solórzano Zambrano

TUTOR DE TESIS:

Dra. Lizette Velázquez Marmolejo

TUTOR METODOLÓGICO:

Dr. José Antonio Orozco Morales



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2022



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**HOJA DE FIRMAS**

---

**DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA**  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



---

**DRA. LIZETTE VELAZQUEZ MARMOLEJO**  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



---

**DR. ANTONIO OROZCO**  
ASESOR METODOLÓGICO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

## DEDICATORIA

A Dios quien ha sido mi guía, fortaleza y su mano de fidelidad y amor han estado conmigo hasta el día de hoy.

A mi madre, que, con su amor, paciencia y esfuerzo, me han permitido llegar a cumplir hoy un sueño más, gracias por inculcar en mí el ejemplo de esfuerzo y valentía, de no temer las adversidades porque Dios está conmigo siempre.

A mi padre y hermana, por su cariño y apoyo incondicional, durante todo este proceso, por estar conmigo en todo momento gracias.

A mi Ángel celestial, gracias abuelita por protegerme siempre con tu sangrada bendición.

A mis compañeras de promoción gracias por el apoyo incondicional durante estos 2 años de estudio.

## INDICE DE CONTENIDO

<b>1. ANTECEDENTES</b> .....	1
<b>2. MARCO TEORICO</b> .....	2
2.1 Generalidades.....	2
2.2 Epidemiología.....	3
2.3 Transmisión y patogénesis.....	4
2.3.1 Zoonosis.....	4
2.3.2 Interacción virus-anfitrión.....	5
2.3.3 Transmisión.....	5
2.4 Fisiopatología.....	7
2.5 Periodo de incubación.....	11
2.5.1 Período de infecciosidad.....	11
2.5.2 La detección prolongada del ARN viral no indica una infecciosidad prolongada.....	112
2.6 Manifestaciones clínicas.....	113
2.7 Hallazgos de laboratorio.....	14
2.8 Hallazgos de imagen.....	16
2.9 Factores de riesgo de enfermedad grave.....	16
2.10 Diagnóstico.....	17
2.11 Tratamiento.....	18
2.11.1 Soporte respiratorio.....	18
2.11.2 Soporte de líquidos y electrolitos.....	18
2.11.3 Antibióticos.....	18
2.11.4 Monitoreo del síndrome de liberación de citocinas.....	18
2.11.5 Manejo de Covid en paciente inmunodeprimidos.....	18
2.11.6 Terapia antitrombótica en pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2 o sospecha de COVID-19.....	19
2.11.7 Terapia antiviral para pacientes con infección por SARS-CoV-2.....	20
2.11.8 Glucocorticoides.....	21

2.11.9 Tratamiento en el síndrome multisistémico pediátrico.....	22
<b>3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....</b>	<b>24</b>
<b>4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>24</b>
<b>5. JUSTIFICACION .....</b>	<b>24</b>
<b>6. HIPOTESIS .....</b>	<b>25</b>
<b>7. OBJETIVOS.....</b>	<b>25</b>
<b>8. METODOS .....</b>	<b>25</b>
<b>9. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....</b>	<b>26</b>
<b>10. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.....</b>	<b>27</b>
<b>11. RESULTADOS.....</b>	<b>33</b>
<b>12. DISCUSIÓN .....</b>	<b>48</b>
<b>13. CONCLUSIÓN .....</b>	<b>50</b>
<b>14. CONSIDERACIONES ÉTICAS .....</b>	<b>51</b>
<b>15. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....</b>	<b>52</b>
<b>16. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>53</b>
<b>17. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....</b>	<b>59</b>
<b>18.ANEXOS .....</b>	<b>60</b>

## 1. ANTECEDENTES

Los niños con infección por SARS-CoV2 representan del 1 al 8% de los casos confirmados por laboratorio; en abril de 2020, informes del Reino Unido documentaron una presentación en niños similar a enfermedad de Kawasaki incompleta (KD) o síndrome de choque tóxico, denominado síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico: se trata de una desregulación inmunológica, pacientes con Síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C) tienen riesgo de complicaciones trombóticas. La sociedad internacional de trombosis y hemostasia (ISTH) propone la determinación y monitorización de dímero D, tiempo de protrombina, plaquetas, fibrinógeno, ferritina, para estratificar e identificar aquellos con mal pronóstico.

## 2. MARCO TEORICO

### 2.1 Generalidades

Los coronavirus son una familia de virus de ARN de cadena positiva, monocatenarios y envueltos clasificados dentro del orden Nidovirales, está compuesto por las familias Coronaviridae, Arteriviridae, Mesovirididae y Roniviridae<sup>1</sup>.

Los rasgos característicos de Nidovirales son los siguientes: contienen genomas muy grandes para los virus de ARN, son altamente replicativos debido a la organización genómica conservada, exhiben varias actividades enzimáticas únicas y tienen cambio de marco debido a la expresión de numerosos genes no estructurales. La familia Coronaviridae tiene dos subfamilias: Coronavirinae y Torovirinae. La subfamilia Coronavirinae consta de alfa CoV, beta CoV, gamma CoV y delta CoV según la estructura genómica<sup>2</sup>.

Los CoV son virus de ARN monocatenario positivos con envoltura que tienen los genomas de ARN vírico más grandes conocidos de 8,4 a 12 kDa de tamaño<sup>3</sup>. Los genomas virales están formados por terminales 5' y 3'. El terminal 5' constituye una parte importante del genoma y contiene marcos de lectura abiertos, que codifica proteínas responsables de la replicación viral. El terminal 3' contiene las cinco proteínas estructurales, a saber, la proteína de pico (S), la proteína de membrana (M), la proteína de la nucleocápside (N), la proteína de la envoltura (E) y la proteína hemaglutinina-esterasa (HE)<sup>4</sup>. La proteína S media una unión y fusión entre el virus y la membrana de la célula huésped y también entre las células infectadas y no infectadas adyacentes. Son los principales inductores de la neutralización de anticuerpos en una vacuna. La proteína N forma complejos de ARN que ayudan en la transcripción y el ensamblaje del virus. La proteína M es la proteína estructural más abundante y también define la forma de la envoltura viral.

La proteína E es la más enigmática y la más pequeña de las principales proteínas estructurales, que se expresa en gran medida dentro de la célula infectada durante el ciclo de replicación viral. La proteína HE es responsable de la unión al receptor y la especificidad del hospedado<sup>3</sup>.

Esta familia de coronavirus está formada por patógenos de muchas especies animales y de seres humanos, incluido el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS CoV2) aislado recientemente<sup>4</sup>.

Se cree que el virus se adquiere de una fuente zoonótica y se propaga mediante transmisión directa y por contacto<sup>5</sup>.

A finales de 2019, se identificó un nuevo coronavirus como la causa de un grupo de casos de neumonía en Wuhan, una ciudad de la provincia China de Hubei. Se propagó rápidamente, lo que provocó una epidemia en toda China, seguida de un número creciente de casos en otros países del mundo. En febrero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) designó la enfermedad COVID 19<sup>6</sup>.

El virus que causa COVID-19 se denomina síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2). La OMS declaró al COVID-19 una pandemia el 11 de marzo de 2020<sup>7</sup>.

## **2.2 Epidemiología.**

Desde el inicio de la pandemia en China, hasta la fecha, se han notificado, según la OMS 156.496.592 casos confirmados de COVID, incluidas 3.264.143 muertes<sup>8</sup>.

Los datos de China sugieren que los casos pediátricos de COVID-19 serían menos graves y pueden experimentar síntomas diferentes que los adultos<sup>9</sup>.

Los niños de todas las edades pueden contraer COVID-19. La incidencia aumenta con la edad.

Entre los niños menores de 18 años en los Estados Unidos, según los datos de laboratorios electrónicos notificados en la CDC, se reportaron más de 1,2 millones de pruebas positivas para el SARS-CoV-2 entre marzo y diciembre de 2020, distribuidas de la siguiente manera según el grupo de edad escolar:

- 14 a 17 años: 38,3 %
- 11 a 13 años: 18,6 %
- 5 a 10 años: 25,7 %
- 0 a 4 años: 17,4 %

A su vez otra serie de China con más de 2000 casos mostró que la mayoría de los casos de COVID-19 en niños no son graves registrando un 51% casos leves y un 38,7% casos moderados<sup>10</sup>.

## **2.3 Transmisión y patogénesis**

### **2.3.1 Zoonosis**

Los CoV están muy extendidos entre las aves y los mamíferos, los murciélagos cementantes forman el principal reservorio evolutivo y los impulsores ecológicos de la diversidad de CoV<sup>11</sup>. CoV causa una gran variedad de enfermedades en cerdos, vacas, pollos, perros y gatos. Las principales enfermedades causadas por CoV en animales son el virus de la gastroenteritis transmisible, el virus de la diarrea epidémica porcina, el virus de la encefalomiелitis hemaglutinante porcina y el virus de la hepatitis murina. En los seres humanos, el alfa y la beta CoV han causado una variedad de enfermedades que van desde infecciones respiratorias leves autolimitadas (HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-HKU1) hasta el síndrome de dificultad respiratoria aguda grave (SDRA)<sup>12</sup>.

Los casos iniciales reportados en Wuhan, China, se consideran una infección adquirida de una fuente zoonótica del mercado mayorista de mariscos de Huanan que vendía aves de corral, serpientes, murciélagos y otros animales de granja<sup>13</sup>.

Para aislar el posible reservorio del virus, se llevó a cabo un análisis de secuencia genética integral entre diferentes especies animales<sup>14</sup>. Los resultados sugirieron que el Covid 19 es un virus recombinante entre el CoV de murciélago y un CoV de origen desconocido. Se realizó un estudio basado en el uso de codones sinónimos relativos (RSCU) de una variedad de especies animales, mostró que los murciélagos son el reservorio de vida silvestre más probable de Covid 19<sup>15</sup>.

### **2.3.2 Interacción virus-anfitrión**

Los análisis estructurales extensos revelaron interacciones a nivel atómico entre el CoV y el anfitrión. La transmisión entre especies y de persona a persona de COVID-19 depende principalmente del dominio de unión al receptor de proteína de pico y su receptor ACE2 del huésped<sup>16</sup>. Se identificó una alta expresión de ACE2 en pulmón (células alveolares tipo II), esófago, íleon, colon, riñón (túbulos contorneados proximales), miocardio, vejiga (células uroteliales) y también recientemente en la mucosa oral. Los receptores ACE2 proporcionan la entrada del virus en las células huésped y también la replicación viral posterior. Los principales factores involucrados en la patogénesis viral del CoV son la proteína de la subunidad pico 1, cebado por la proteasa transmembrana serina-2 (esencial para la entrada y la replicación viral), la interacción del receptor ACE2-Cov y la regulación a la baja de la proteína ACE2. Estos factores contribuyen a la atrofia, fibrosis, inflamación y vasoconstricción que resultan en una lesión del tejido del huésped<sup>17</sup>.

### **2.3.3 Transmisión**

La transmisión directa de persona a persona es el principal medio de transmisión de síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2)<sup>18</sup>.

Se cree que ocurre principalmente a través del contacto a corta distancia (es decir, dentro de aproximadamente seis pies o dos metros) a través de partículas respiratorias, el virus que se libera en las secreciones respiratorias cuando una persona infectada tose, estornuda o habla puede infectar a otra persona si se inhala o entra en contacto directo con las membranas mucosas.

La infección también puede ocurrir si las manos de una persona están contaminadas por estas secreciones o al tocar superficies contaminadas luego se tocan los ojos, la nariz o la boca, aunque no se cree que las superficies contaminadas sean una vía importante de transmisión.

El SARS-CoV-2 también se puede transmitir a distancias más largas a través de la ruta aérea (mediante la inhalación de partículas que permanecen en el aire a lo largo del tiempo y la distancia), pero la medida en que este modo de transmisión ha contribuido a la pandemia es controvertida<sup>19</sup>.

Se ha detectado SARS-CoV-2 en muestras no respiratorias, incluidas heces, sangre, secreciones oculares y semen, pero el papel de estos sitios en la transmisión es incierto<sup>18</sup>. En particular, varios informes han descrito la detección de ARN del SARS-CoV-2 a partir de muestras de heces, incluso después de que el ARN viral ya no pudiera detectarse en las muestras de las vías respiratorias superiores<sup>20</sup>, y el virus replicativo se ha cultivado en las heces en casos raros.

Informes dispersos refieren que en comunidades urbana densa con un saneamiento deficiente han sugerido la posibilidad de transmisión por aerosolización del virus del drenaje de aguas residuales<sup>21</sup>. Sin embargo, según un informe conjunto OMS-China, la transmisión por vía fecal-oral no pareció ser un factor significativo en la propagación de la infección<sup>22</sup>.

La detección del ARN del SARS-CoV-2 en sangre también se ha informado en algunos estudios que lo han realizado, pero no en todos<sup>23</sup>.

Sin embargo, la probabilidad de transmisión sanguínea (p. ej., a través de productos sanguíneos o pinchazos de agujas) parece baja; los virus respiratorios generalmente no se transmiten a través de la sangre, y no se ha informado de infecciones transmitidas por transfusión para el SARS-CoV-2 o para el síndrome respiratorio de Oriente Medio relacionado con coronavirus (MERS-CoV) o SARS- CoV <sup>24</sup>.

La transmisión de la madre al hijo en los casos en los que ocurre, se considera que se produce por el contacto estrecho entre ellos tras el nacimiento<sup>25</sup>. Se ha observado en 15 casos en los que el recién nacido presentaba síntomas de COVID-19 con detección de ARN de SARS-CoV-2, una expresión importante de las proteínas S y N del virus en la placenta, así como en las células fetales mononucleares, lo que demuestra la transmisión vertical del virus<sup>26</sup>. Otros autores han observado en la placenta la expresión, aunque en cantidades mínimas, de los receptores ACE2, así como la enzima TMPRSS, necesarios para la entrada y replicación del virus <sup>27</sup>.

## **2.4 Fisiopatología**

La ACE 2 es una proteína de membrana tipo I que tiene receptores en el pulmón, corazón, riñón e intestino, principalmente asociados con enfermedades cardiovasculares. Se ha documentado que la replicación viral primaria ocurre en el epitelio de la mucosa de la cavidad nasal y faringe. Los receptores ACE 2 que están localizados en el tracto respiratorio inferior de los humanos son los receptores celulares para SARS-CoV-2, ya que el virión cuenta con S- glucoproteína en la superficie del coronavirus que es capaz de unirse al receptor ACE 2 de las células humanas. La glucoproteína S incluye dos subunidades, S1 y S2: la primera determina el tropismo celular, y la segunda media la fusión de la membrana celular del virus. Posterior a esta fusión de membrana, el ARN del genoma viral es liberado en el citoplasma, el ARN no envuelto traduce dos lipoproteínas pp1a y pp1ab, que forman el RTC en una vesícula de doble

membrana que continuamente se replica. La evidencia biofísica y estructural sugiere que la proteína S del SARS-CoV-2 probablemente se une al ACE 2 humano con una capacidad 10 a 20 veces mayor que el SARS-CoV que influye en su gravedad. Cuando la enfermedad progresa, ocasiona SDRA que representa la causa de mayor mortalidad en los trastornos respiratorios agudos.

Literatura reciente describe la relación de la susceptibilidad genética y la inflamación, ya que no todas las personas expuestas a SARS-CoV-2 están infectadas y no todos los pacientes infectados desarrollan enfermedad grave.

Aún no se puede explicar del todo el amplio espectro de la enfermedad, durante la fase 1 y 2 la respuesta inmune adaptativa es requerida para la eliminación del virus y prevenir la progresión de la enfermedad. Existen diferencias genéticas que parecen contribuir en variaciones con la respuesta inmune ante los patógenos. En la etapa 3, el SLC genera importante daño pulmonar. El mal estado general del huésped y la presencia de comorbilidades facilitan la propagación del virus y el tropismo por los órganos diana con receptores ACE 2, así como la producción aumentada de IL-6, IL-1 y TNF- $\alpha$  en casos graves<sup>28</sup>. En resumen, la enfermedad grave se caracteriza por neumonía, linfopenia y SLC, que activan una respuesta inmune exagerada que genera daño a nivel local y sistémico.

Una vez que el SARS-COV-2 accede a las células y subsecuentemente libera su material genético (ARN), es reconocido por receptores de la inmunidad innata localizados de manera intracelular, como el receptor tipo Toll 7 (TLR7), RIG-1 y MDA 5, activando una cascada de señalización, lo que conduce a la expresión de IFN tipo I ( $\alpha$  y  $\beta$ ) cuyo objetivo es interferir en la replicación viral. Por otra parte, los antígenos virales pueden ser procesados por las células presentadoras de antígeno mediante su MHC-I al TCR del linfocito T CD8+, lo cual conlleva la liberación de sus enzimas proteolíticas (citotoxicidad).

Al mismo tiempo, comienza la síntesis incrementada de mediadores proinflamatorios (tormenta de citocinas) como: IL-1B (activación de neutrófilos y pirógeno endógeno), IL-6 (activación de neutrófilos), IL-7 (diferenciación de linfocitos T), IL-8 (activación de neutrófilos), IL-9 (factor de crecimiento para linfocitos), IL-10 (suprime la proliferación y producción de citocinas de linfocitos) y TNF- $\alpha$  (activa la respuesta de neutrófilos e incrementa la síntesis de PCR).

Respecto a la inmunidad celular, se ha demostrado que los pacientes con enfermedad grave padecen linfopenia ( $\leq 600$  cel/mm<sup>3</sup>), hasta ahora la evidencia sugiere una mayor participación de los linfocitos T citotóxicos (CD8+) en la etapa aguda; en etapas avanzadas, cuando se presenta coinfección existe aumento de los leucocitos. Un aumento en el recuento de neutrófilos, así como el incremento del ratio neutrófilos/linfocitos, generalmente indica una mayor gravedad de la enfermedad y desenlace poco favorable.

En cuanto a la inmunidad humoral, se ha descrito que, en el plasma de pacientes convalecientes, las células B producen anticuerpos dirigidos a la glucoproteína SARS-CoV-2, específicamente a la proteína S. Xueto CA y colaboradores refieren que en los pacientes con enfermedad grave existen mayores niveles de IgG y títulos más altos de anticuerpos asociados con peor pronóstico<sup>29</sup>. La tormenta de citocinas es el factor que genera el daño al epitelio respiratorio. Interesantemente, se ha demostrado que los pacientes que requieren cuidados intensivos presentan aumento muy importante de IL-6 y GM-CSF. Estudios histopatológicos relatan cómo hallazgo infiltración masiva de neutrófilos y macrófagos, daño alveolar difuso con formación de membranas hialinas y engrosamiento de la pared alveolar y necrosis de ganglios linfáticos sugerente de daño inmunomediado. Los haplotipos HLA se asocian con distintas susceptibilidades a la enfermedad, por lo que se siguen estudiando los loci HLA específicos asociados con la inmunidad anti- SARS-CoV-2.

En la infección por el virus Sars-CoV-2 disminuye la ACE2 y se pierde su efecto vasodilatador y anticoagulante con lo que participa aumentando el riesgo de trombosis. Un punto fundamental en la fisiopatología es la endotelitis, caracterizada por disfunción, lisis y muerte endotelial, que induce un estado protrombótico debido a: 1) la liberación de TF capaz de iniciar la coagulación; 2) la liberación de vWF y disminución de óxido nítrico, que favorece la adhesión y activación plaquetaria; 3) la disminución de anticoagulantes como la AT y el receptor de PC; 4) la liberación del PAI-1 endotelial, que disminuye la fibrinólisis<sup>50</sup>; y 5) la predisposición a la adhesión y diapédesis de neutrófilos y monocitos, así como la activación del complemento promoviendo la inflamación. Manne y colaboradores encontraron que las plaquetas de pacientes con COVID-19 expresan diferentes proteínas, tienen P-selectina incluso en reposo, se activan y agregan más que las de los pacientes control y forman más agregados leucocito-plaqueta. Middleton y colaboradores encontraron estos mismos hallazgos plaquetarios y reportaron que las plaquetas activadas liberan PF-4 (factor plaquetario 4) que atrae y activa a los neutrófilos, que responden formando NETs, observados en muestras de pulmón procedentes de autopsias o en marcadores en plasma de pacientes. Las NETs proveen lo necesario para que se unan eritrocitos y plaquetas activadas, que favorecen la formación de trombos, con lo que se genera una microtrombosis local en pulmón. Los ácidos nucleicos e histonas de las NETs son capaces de activar la vía de contacto o intrínseca de la coagulación, lo que aumenta la formación de trombina y la trombosis. En un intento por detener la infección, la inflamación promueve el depósito de fibrina intraalveolar, pero esto hace más difícil el intercambio gaseoso y se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. La hipoxia aumenta a HIF-1 y HIF-2, factores de transcripción inducidos por hipoxia, que aumentan los niveles de TF y PAI-1 y disminuyen la síntesis de PS y del IFT favoreciendo más trombosis. La isquemia subsecuente puede favorecer la angiogénesis, que agrava la situación porque favorece la llegada de más células inflamatorias; pero, por otro lado, podría ayudar a descongestionar las zonas más inflamadas.

Otro punto fundamental es la tormenta de citocinas, como consecuencia de la hiperactivación de los monocitos y macrófagos por el daño celular.

Los niveles de las citocinas se correlacionan con la gravedad de la enfermedad, debido a que dañan al endotelio local y sistémico volviéndolo más sensible a los mecanismos procoagulantes, lo que hace que ocurra un círculo vicioso que favorece la inflamación y trombosis que puede llevar a daño renal, intestinal, eventos vasculares cerebrales, isquemia en extremidades, incluso a falla orgánica múltiple y, en niños, un síndrome parecido a la enfermedad de Kawasaki. En los pacientes, además del aumento de citocinas, se reporta que el TF, factor VIII, vWF y el fibrinógeno se elevan en el plasma, de manera que se perpetúa este ambiente procoagulante.

Además, se informa el aumento del PAI-1, sintetizado por el endotelio, pero también por el epitelio pulmonar, que disminuye la fibrinólisis y aumenta el riesgo de trombosis. Los hallazgos de laboratorio que indican una coagulopatía en los pacientes con COVID-19 en los diferentes reportes, coinciden en: el tiempo de protrombina (TP) que puede ser normal o prolongado en la enfermedad grave, aumento de dímero-D en cifras extremadamente elevadas.

El aumento de dímero-D se da a pesar de la insuficiencia en la fibrinólisis, debido a que no solo es resultado de la degradación de la fibrina intravascular por plasmina, sino por la degradación de fibrina intraalveolar, donde intervienen otras proteasas. No hay que olvidar que el dímero-D se consideran un factor pronóstico de mortalidad en pacientes con COVID-19, ya que se incrementan hasta cifras que no se observan en otras coagulopatías y se asocian sobre todo a la incapacidad que tiene el sistema fibrinolítico para retirar eficientemente la gran cantidad de fibrina intravascular y la que está dentro de los alveolos pulmonares.

En COVID-19, el fibrinógeno está elevado y la cuenta plaquetaria en un inicio permanece normal y posteriormente tiende a los valores más bajos dentro del rango de normalidad. Solo en las presentaciones más severas disminuye a niveles fuera de rango, por debajo de  $100,000/\text{mm}^3$ <sup>30</sup>.

## **2.5 Período de incubación**

### **2.5.1 Período de infecciosidad**

Se cree que el período de incubación es de 3-7 días (rango 1-14 días), el inicio clínico 5-8 días después de la infección con el virus. A los 10 días después del inicio de los síntomas, puede aparecer una respuesta hiperinflamatoria y causar una enfermedad más grave y potencialmente mortal, especialmente en grupos de alto riesgo.

Es más probable que los individuos infectados sean contagiosos en las primeras etapas de la enfermedad cuando los niveles de ARN viral de las muestras respiratorias superiores son los más altos<sup>31</sup>.

Se realizó un estudio, en el que el intervalo serial medio entre el inicio de los síntomas en China fue de 5,8 días, estimó que la infecciosidad alcanzó su punto máximo entre dos días antes y un día después del inicio de los síntomas y disminuyó en siete días<sup>32</sup>. En otro estudio que evaluó más de 2500 contactos cercanos de 100 pacientes con COVID-19 en Taiwán, los 22 casos secundarios tuvieron su primera exposición al caso índice dentro de los seis días posteriores al inicio de los síntomas; no hubo infecciones documentadas en los 850 contactos cuya exposición fue después de este intervalo<sup>33</sup>.

### **2.5.2 La detección prolongada del ARN viral no indica una infecciosidad prolongada.**

La duración de la eliminación del ARN viral es variable y puede aumentar con la edad y la gravedad de la enfermedad<sup>34</sup>. En una revisión de 28 estudios, la duración media combinada de la detección de ARN viral en muestras respiratorias fue de 18 días después del inicio de los síntomas; en algunos individuos, se detectó ARN viral en el tracto respiratorio varios meses después de la infección inicial<sup>35</sup>.

Sin embargo, el ARN viral detectable no indica necesariamente la presencia de virus infecciosos y parece haber un umbral de nivel de ARN viral por debajo del cual la infecciosidad es poco probable.

## **2.6 Manifestaciones clínicas**

Los síntomas de COVID-19 son similares en niños y adultos, pero la frecuencia de los síntomas varía<sup>36</sup>. El COVID-19 parece ser más leve en niños que en adultos, pero se han notificado casos graves en niños<sup>37</sup>.

Esto puede estar relacionado con una menor expresión de los factores del huésped requeridos para la replicación viral y las diferencias en la magnitud de las respuestas inmunes innatas y adaptativas. Los altos niveles de citocinas (tormentade citocinas) se han asociado con una mayor carga viral, pérdida de la función pulmonar, lesión pulmonar y un desenlace fatal.

Las tasas del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) son más bajas en los niños y aumentan con la edad, lo que sugiere un papel para factores protectores del huésped en los pulmones de los niños, por ejemplo, las bajas concentraciones de la enzima convertidora de angiotensina II (ECA-II), conocida como receptor celular del SARS-CoV. El SARS-CoV-2 tiene cierta homología de aminoácidos con el SARS-CoV y puede usar ECA-II como receptor y la proteasa celular transmembrana de serina 2 (TMPRSS2) para activar la proteína viral Spike (S) implicada en la fusión de membranas<sup>38</sup>.

Los síntomas en los niños pueden pasar desapercibidos antes del diagnóstico<sup>39</sup>.

Aunque los hallazgos clínicos en los niños con COVID-19 son diversos, la fiebre, escalofríos y la tos son los síntomas notificados con mayor frecuencia <sup>36</sup>.

Los hallazgos clínicos se superponen con los de muchos otros síndromes clínicos (p. ej., neumonía, bronquiolitis, lesión pulmonar, gastroenteritis).

Entre los niños de 0 a 9 años, la frecuencia de los síntomas fue la siguiente: Fiebre: 46%, Tos: 37%, dificultad para respirar: 7%, mialgia: 10%, rinorrea: 7%, odinofagia: 13%, cefalea: 15%, náuseas y vómitos: 10%, dolor abdominal: 7%, diarrea: 14%, pérdida del olfato o el gusto: 1%.

Entre los niños de 10 a 19 años, la frecuencia de los síntomas fue la siguiente: Fiebre: 35%, tos: 41%, dificultad para respirar: 16%, mialgia: 30%, rinorrea: 8%, odinofagia 29%, cefalea: 42%, náuseas y vómitos: 10%, dolor abdominal: 8%, diarrea: 14%, pérdida del olfato o el gusto: 10%.

En un metaanálisis que incluyó a 9335 niños (de 0 a 19 años) de 31 países con infección documentada por SARS-CoV-2 (incluidos 1208 niños con síndrome inflamatorio multisistémico en niños [MIS-C]), la proporción media de niños asintomáticos fue 13%<sup>40</sup>. La proporción media de otros síntomas fue la siguiente: Fiebre: 63%, tos: 34%, náuseas y vómitos: 20%, diarrea: 20%, disnea: 18%, erupciones: 16%, fatiga: 16%, dolor abdominal: 15%, signos similares a Kawasaki: 13%, síntomas neurológicos: 12%, conjuntivitis: 11%, eritema faríngeo: 9%.

Se han notificado anomalías cardiovasculares (ej. insuficiencia cardíaca, arritmias, miocarditis, pericarditis, shock cardiogénico, embolia pulmonar)<sup>41</sup>.

Los síntomas gastrointestinales pueden aparecer sin síntomas respiratorios<sup>42</sup>. La diarrea, los vómitos y el dolor abdominal son los síntomas gastrointestinales más comunes notificados en los niños. Se han notificado casos de colestasis aguda, pancreatitis y hepatitis en niños y adolescentes<sup>43</sup>.

Las manifestaciones neurológicas son frecuentes en los niños hospitalizados con infección por SARS-CoV-2. En una serie de casos multicéntricos de 1695 niños (<21 años) hospitalizados con infección documentada por SARS-CoV-2 (36% con MIS-C), 365 (22%) tenían afectación neurológica, que fue transitoria en 88%. Entre las manifestaciones neurológicas: encefalopatía grave, accidente cerebrovascular, neuroinfección, desmielinización del sistema nervioso central, síndrome de Guillain-Barré.

Los hallazgos cutáneos se han informado con poca frecuencia y no están bien caracterizados; incluyen erupciones maculopapulares, urticarianas y vesiculares; livedo reticularis transitoria; y pelado acral<sup>44</sup>.

## **2.7 Hallazgos de laboratorio**

Los hallazgos de laboratorio son variables. En un metaanálisis de 66 estudios en niños que incluyeron 9335 niños (de 0 a 19 años) con SARS-CoV-2 documentado (incluidos 1208 con MIS-C), las siguientes anomalías de laboratorio fueron<sup>45</sup>:

- Proteína C reactiva (PCR) elevada: 54%
- Ferritina sérica elevada: 47%
- Lactato deshidrogenasa elevada: 37%
- Dímeros D elevados: 35%
- Procalcitonina elevada: 21%
- Tasa de sedimentación globular elevada: 19%
- Neutrofilia: 20%
- Linfopenia: 19%
- Aminotransferasas séricas elevadas: 30%
- Creatina quinasa elevada: 25%

Dentro del compromiso hematológico se describe trombocitopenia, linfopenia y neutrofilia.

La trombocitopenia al ingreso fue un hallazgo distintivo para el grupo de pacientes críticamente enfermos de manera estadísticamente significativa, descendiendo aún más ante el deterioro clínico.

La trombocitopenia es frecuente de observar en infecciones virales y en el caso del virus SARS-CoV-2 existen distintas teorías sobre su causa: destrucción plaquetaria por aparición de autoanticuerpos del tipo IgG contra receptores plaquetarios formando complejos inmunes, los cuales son secuestrados por el sistema reticuloendotelial, como también depresión de la megacariopoyesis por acción directa del virus o de las interleucinas que inhiben los factores de crecimiento a nivel de la médula ósea<sup>46</sup>.

La linfopenia también se ha planteado que es causada por varios mecanismos entre ellos lisis directa del virus por expresar receptores ACE-2 y a la acción de las interleucinas y del FNT- $\alpha$  que suprimen la proliferación del linfocito<sup>47</sup>.

El número de neutrófilos se elevó en los pacientes críticos a su deterioro, lo que es reflejo de la acción de las interleucinas; principalmente la IL-1 y la IL-6 que junto al factor estimulante de colonias de granulocitos actúan a nivel de la médula ósea produciendo una granulopoyesis aumentada. El FNT- $\alpha$  actúa además reclutando los neutrófilos en el estado de shock inicial <sup>48</sup>.

La ferritina es una proteína que regula el depósito de hierro, pero también aumenta por efecto del interferón gama e IL-18, presente en esta tormenta de citoquinas, revelando una hiperactividad de los macrófagos que lleva a eritrofagocitosis <sup>49</sup>.

La coagulopatía en el MIS-C, producida cuando los monocitos y las células endoteliales son activadas por la liberación de citoquinas; esto genera daño endotelial, con la síntesis del factor tisular, secreción de factor tisular, activación plaquetaria y liberación del factor Von Willebrand, así como una condición hiperfibrinolítica especialmente en estadios tardíos de la infección lo cual conlleva a un nivel de fibrinógeno elevado, mayor aumento del dímero-D y trombocitopenia leve, además presenta tiempos de coagulación prolongados <sup>50</sup>.

## **2.8 Hallazgos de Imagen**

Las opacidades en vidrio esmerilado (37%) y la consolidación o infiltrados neumónicos (22%) fueron los más comunes. No se informaron los hallazgos típicos de otras infecciones respiratorias virales (p. ej., hiperinflación, marcas peribronquiales)<sup>51</sup>.

En un estudio de ocho niños italianos hospitalizados con COVID-19 documentado, los hallazgos en la ecografía pulmonar incluyeron consolidaciones subpleurales y líneas B individuales o confluentes<sup>52</sup>.

## **2.9 Factores de riesgo de enfermedad grave**

Aunque los niños con enfermedades subyacentes tienen mayor riesgo de enfermedad grave (p. ej., hospitalización, necesidad de cuidados intensivos o ventilación mecánica, muerte), que los niños sin enfermedades subyacente, la evidencia asocia condiciones subyacentes específicas con enfermedades graves en los niños es limitada.

Las siguientes condiciones pueden estar asociadas con un mayor riesgo de enfermedad grave<sup>53</sup>:

- Complejidad médica.
- Condiciones genéticas.
- Condiciones neurológicas.
- Condiciones metabólicas.
- Cardiopatía congénita.
- Obesidad.
- Asma u otras enfermedades pulmonares crónicas.
- Inmunosupresión.

## **2.10 Diagnóstico**

Pacientes sintomáticos, la posibilidad de COVID-19 debe considerarse principalmente en aquellos con fiebre de inicio reciente y/o síntomas del tracto respiratorio. También debe considerarse en pacientes con enfermedad grave de las vías respiratorias inferiores sin una causa clara. Otros síntomas constantes incluyen alteraciones del olfato o del gusto, mialgias y diarrea.

Se han utilizado las siguientes pruebas diagnósticas: La prueba de amplificación de ácido nucleico (NAAT): para detectar ARN del SARS-CoV-2 del tracto respiratorio superior es la prueba de diagnóstico inicial preferida para COVID-19; serología: que permiten la detección de anticuerpo y diagnosticar infección previa; pruebas de antígeno: se ha utilizado para el diagnóstico de infección actual<sup>54</sup>.

## **2.11 Tratamiento**

Las medidas de atención de apoyo de rutina incluyen:

### **2.11.1 Soporte respiratorio**

Incluido oxígeno suplementario y soporte ventilatorio (no invasivo o invasivo); el estado respiratorio puede cambiar repentinamente después de aproximadamente una semana de síntomas.

### **2.11.2 Soporte de líquidos y electrolitos.**

### **2.11.3 Antibióticos**

Antibióticos empíricos según se indique para la neumonía adquirida en la comunidad o asociada a los cuidados de la salud.

La continuación de los antibióticos empíricos debe determinarse mediante cultivos y otras pruebas microbianas y el estado clínico. Las coinfecciones bacterianas parecen ser poco frecuentes.

#### **2.11.4 Monitoreo del síndrome de liberación de citocinas**

Mediante el monitoreo de la presión arterial para detectar hipotensión, la saturación de oxígeno para el empeoramiento de la hipoxemia y biomarcadores<sup>55</sup>.

#### **2.11.5 Manejo de Covid en paciente inmunodeprimidos**

Pacientes inmunodeprimidos (enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad hepática crónica, enfermedad renal crónica, trasplante de órganos, enfermedad reumatológica).

El riesgo de desarrollar una forma grave de COVID-19 es bajo, probablemente debido al efecto protector de los fármacos inmunosupresores que reducen la respuesta inflamatoria. De acuerdo con pautas específicas, deben continuarse las terapias habituales, incluidas las biológicas.

En presencia de síntomas respiratorios moderados-graves relacionados con COVID-19, está indicada la hospitalización y la identificación temprana de cualquier signo de neumonía. Las terapias específicas de COVID-19 deben tener en cuenta las enfermedades subyacentes (p. ej., filtración glomerular en caso de insuficiencia renal crónica), y la remodelación de las terapias inmunosupresoras debe considerarse en función de la gravedad de la infección y el tipo de fármacos utilizados. Si se suspende, la terapia inmunosupresora debe reanudarse después de dos semanas en pacientes asintomáticos o después de la resolución clínica completa en pacientes sintomáticos<sup>56</sup>.

#### **2.11.6 Terapia antitrombótica en pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2 o sospecha de COVID-19**

En pacientes con infección por SARS-CoV-2 o sospecha, se debe realizar desde el punto de vista hematológico: dímero D (DD), tiempo de protrombina (TP), recuento de plaquetas y fibrinógeno.

Si estos están normales, se sugiere que, en un paciente hospitalizado, no grave, se realice control de éstos cada dos días para su estrecha monitorización.

No se recomienda realizar estudio de manera inicial con imágenes en ausencia de clínica sugerente de tromboembolismo (TE). En presencia de expresión clínica sugerente de lo anterior, se debe iniciar terapia anticoagulante y no retrasarla en espera de estudio con imagen.

Debe evaluarse en forma inicial y seriada aquellos factores de riesgo para desarrollar TE, como historia personal (o familiar de primer grado) de TE o trombofilia, presencia de catéter venoso central, adolescencia post puberal, movilidad reducida, malignidad, infección sistémica no controlada, obesidad, deshidratación, cirugía, trauma o quemaduras.

En presencia o sospecha de COVID-19 los exámenes que orientan a compromiso de la hemostasia son: DD elevado (es decir > 5 veces el límite superior de la normalidad) fue un fuerte predictor independiente de trombosis, prolongación de TP (cercano a 50%) y trombocitopenia.

Se sugiere inicio de profilaxis de anticoagulación con heparina de bajo peso molecular (HBPM), en dosis de profilaxis enoxaparina 1 mg/kg/dosis una vez al día<sup>57</sup>.

### **2.11.7 Terapia antiviral para pacientes con infección por SARS-CoV-2**

La terapia antiviral también puede estar justificada para niños con enfermedad leve o moderada y una afección subyacente que aumenta o puede aumentar el riesgo de enfermedad grave (p. ej. cardiopatía congénita).

Remdesivir: Aunque faltan datos sobre los beneficios del remdesivir para niños con COVID-19, se prefiere a otros agentes antivirales porque los datos de ensayos aleatorizados y series de casos en pacientes adultos sugieren que reduce el tiempo de recuperación (particularmente en pacientes que no están críticamente enfermos) y parece ser bien tolerado.

Remdesivir se dosifica según el peso de la siguiente manera:

-≥3,5 a <40 kg: dosis de carga de 5 mg / kg intravenoso (IV) el día 1, seguida de 2,5mg/kg IV cada 24 horas.

-≥40 kg: dosis de carga de 200 mg IV el día 1, seguida de 100 mg IV cada 24 horas.

La duración habitual de la terapia es de hasta 5 días para niños con enfermedad grave; para los niños con enfermedad crítica que no mejoran después de 5 días, la duración puede extenderse hasta 10 días.

Los efectos adversos notificados del remdesivir incluyen náuseas, vómitos y aumento de las transaminasas.

### **2.11.8 Glucocorticoides**

Para los niños seleccionados con COVID-19 grave o crítico (es decir, aquellos que requieren ventilación mecánica o aquellos que requieren oxígeno suplementario y tienen factores de riesgo para la progresión de la enfermedad, se pueden justificar las dosis bajas de glucocorticoides; la duración de la terapia es de hasta 10 días o hasta el alta. Los regímenes de glucocorticoides en dosis bajas incluyen uno de los siguientes (se prefiere la dexametasona si está disponible).

- Dexametasona 0,15 mg/kg por vía oral, IV o nasogástrica (NG) una vez al día (dosis máxima 6 mg)
- Prednisolona 1 mg/kg por vía oral o NG una vez al día (dosis máxima 40 mg)
- Metilprednisolona 0,8 mg/kg IV una vez al día (dosis máxima 32 mg)

## Hidrocortisona

- Para recién nacidos (<1 mes de edad): 0,5 mg / kg IV cada 12 horas durante 7 días seguido de 0,5 mg / kg IV una vez al día durante 3 días
- Para niños  $\geq$  1 mes: 1,3 mg / kg IV cada 8 horas (dosis máxima 50 mg; dosis máxima diaria total 150 mg)<sup>58</sup>.

### 2.11.9 Tratamiento en el síndrome multisistémico pediátrico

Inmunoglobulina intravenosa: administrar en los pacientes que cumplan los criterios de diagnóstico para MIS-C. La dosis de IgIV en este contexto es de 2 g/kg administrados en una sola infusión durante 8 a 12 horas.

La evidencia que apoya el uso de IVIG en MIS-C se limita a series de casos en las que aproximadamente del 70 al 80% de los pacientes respondieron al tratamiento y recuperaron la función cardíaca.

Glucocorticoides: administrar la terapia con glucocorticoides además de la IgIV en pacientes con cualquiera de los siguientes:

Manifestaciones moderadas o graves (p. ej., choque que requiera vasopresores, disfunción del VI, troponina elevada o péptido natriurético cerebral, arritmia, aneurisma CA (puntuación Z  $\geq$ 2,5).

Fiebre persistente y aumento de los marcadores inflamatorios (p. ej., proteína C reactiva, dímero D, ferritina) a pesar del tratamiento con IgIV. Estos hallazgos pueden sugerir síndrome de activación de macrófagos (MAS) o síndrome de liberación de citocinas, que pueden no responder a la terapia con IgIV.

Posología: la terapia con glucocorticoides se administra inicialmente por vía intravenosa con metilprednisolona a una dosis de 2 mg/kg/día en dos dosis divididas.

Una vez que el paciente ha disminuido y mejorado clínicamente, se puede cambiar a una dosis oral equivalente prednisona en el momento del alta y luego disminuir gradualmente durante tres o cuatro semanas. En circunstancias potencialmente mortales o casos refractarios, se han utilizado dosis en pulsos de glucocorticoides (metilprednisolona intravenosa 30 mg/kg/dosis, con un máximo de 1 g).

Terapias complementarias: los beneficios y riesgos de las terapias complementarias: inhibidores de la interleucina-1 (ej. anakinra, canakinumab), inhibidores de IL-6 (ej.: tocilizumab), los resultados de la administración de plasma convaleciente de pacientes con COVID-19 recuperados son inciertos.

Anakinra, canakinumab y tocilizumab son opciones alternativas para el tratamiento de MAS o CRS en pacientes que no pueden recibir glucocorticoides y aquellos que son refractarios a los glucocorticoides.

Terapia antitrombótica: los pacientes con MIS-C corren el riesgo de experimentar complicaciones tromboticas. Por ejemplo, los pacientes con disfunción grave delVI tienen riesgo de trombo apical del ventrículo izquierdo (VI) y los que tienen aneurismas arteria coronaria (AC) tienen riesgo de infarto de miocardio. Además, los pacientes pueden tener riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), incluida la embolia pulmonar, debido a la hipercoagulabilidad.

Los pacientes con TEV actual o anterior y con disfunción grave del VI, deben recibir anticoagulación terapéutica, generalmente con heparina de bajo peso molecular.

Pacientes con aneurismas CA grandes o gigantes, deben recibir anticoagulación terapéutica además de aspirina.

Pacientes con otras manifestaciones graves de MIS-C que requieren atención en la Unidad de cuidados intensivo (UCIP), un dímero D notablemente elevado (es decir, > 10 veces hasta el límite superior de la normalidad), sugerimos administrar una terapia anticoagulante en dosis profiláctica (típicamente enoxaparina de bajo peso molecular), siempre que el riesgo de hemorragia no sea elevado<sup>59-60</sup>.

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En pacientes con infección por SARS-CoV2 es necesario la monitorización de parámetros hematológicos, no existen estudios que evalúen estos factores pronósticos en población pediátrica en la ciudad de México.

### **4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son los parámetros hematológicos en niños con infección por SARS- CoV2 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

### **5. JUSTIFICACIÓN**

La infección por SARS CoV 2 es el estadio grave del COVID-19, que causa infecciones respiratorias en humanos y cuya transmisión se da principalmente por contacto.

Las manifestaciones clínicas de la infección se presentan frecuentemente a nivel del tracto respiratorio; sin embargo, también pueden involucrar otros sistemas como el hematopoyético.

La infección por SARS-CoV-2 se ha convertido rápidamente en una amenaza mundial para la salud, por este motivo el presente trabajo nos permite conocer algunas características en la población pediátrica: Datos demográficos, estado de salud basal, las principales complicaciones y las alteraciones hematológicas en los parámetros de laboratorios.

Las alteraciones de la coagulación son afecciones frecuentes en esta enfermedad, estando implicadas en la fisiopatología la respuesta inflamatoria, las alteraciones de la hemostasia y la disfunción endotelial. Constituyen una complicación frecuente en estos pacientes y asocian una elevada morbimortalidad.

Los resultados que se obtengan de este trabajo serán una piedra angular como marco de referencia para llevar a cabo nuevos protocolos de investigación del tema.

## 6. HIPOTESIS

Hipótesis Alternativa: En los pacientes con infección por SARS CoV2, el Dímero D se aumentó por encima del percentil para la edad.

Hipótesis Nula 1: En los pacientes con infección por SARS CoV2, el Dímero D no se aumentó por encima del percentil para la edad.

## 7. OBJETIVOS

General: Describir los parámetros hematológicos en niños con infección por SARS-CoV2 en el Hospital Infantil Federico.

Específicos:

- Describir las características demográficas de los pacientes con infección por SARS-CoV2.
- Describir parámetros hematológicos de laboratorio en pacientes con infección por SARS-CoV2.
- Identificar los factores de riesgo en paciente con infección por SARS-CoV2.
- Describir las principales complicaciones en los pacientes con infección por SARS-CoV2.

## 8. METODOS

Diseño del estudio: Se trata de un estudio observacional, transversal, descriptivo.

Nivel de estudio: Descriptivo

Población y Universo: Paciente de edad de 0 a 18 años con infección por SARS-CoV2, que acudan al Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Temporalidad: del 1 de abril de 2020 al 31 de enero del 2021

Criterios de selección:

Inclusión

- Pacientes pediátricos con diagnóstico de infección por SARS CoV 2, atendidos en el Hospital Infantil Federico Gómez

Exclusión

- Pacientes en quienes no se haya corroborado el diagnóstico de SARS CoV 2 reciente por pruebas de laboratorio
- Paciente de manejo ambulatorio con infección de SARS CoV 2

## **9. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Para alcanzar los objetivos propuestos se contabilizará el total de casos de pacientes con infección de SARS COV 2, que cumpla los criterios de inclusión, detallando las características demográficas, parámetros de laboratorios, complicaciones y patología previas, en una base de datos realizada en Microsoft Excel. Posteriormente por medidas de tendencia central se realizará el análisis de los resultados para evidenciarlos en gráficos y/o tablas realizadas en el programa SPSS.

## 10. DESCRIPCIÓN DE VARIABLE

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo hasta una fecha en específico	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo hasta el diagnóstico de Infección de Sars CoV 2	Cuantitativa continua	-Neonatos 0-28 días. -Lactante: 1 a 2 años. -Preescolar: 2 a 5 años. -Escolar: 5 a 10 años. -Adolescente :10 a 18 años.
Género	Conjunto de características diferenciadas que cada sociedad asigna a hombres y mujeres	Género masculino o femenino	Cualitativa nominal dicotómica	-Masculino -Femenino
Dímero D	Es un producto de degradación de la fibrina	Valores específicos para la edad. -1 -28 días: 580-2740ug/l -1 mes -1 año: 110-420 ug/l -1 a 5 años: 90-530 ug/l -6 a 10 años: 100- 560 ug/l -11 a 16 años: 160-390 ug/l -Adultos:50- 420 ug/l	Cualitativa nominal politómica	-Normal -Aumentando -No realizado

Fibrinógeno	Es una proteína soluble en el plasma sanguíneo precursor de la fibrina	>300 mg/dl <150 mg/dl	Cualitativa nominal politémica	-Hiperfibrinogenemia -Hipofibrinogenemia -Normal -No realizado
Hiperferritinemia	Niveles elevados de ferritina en la sangre	Valores específicos para la edad. <b>-1 -28 días:</b> >600 ng/ml <b>-1 -5 meses:</b> >200 ng/ml <b>-6 meses -15 años:</b> >140 ng/ml <b>-Hombre adulto:</b> 250 ng/ml <b>-Mujer adulta:</b> 120ng/ml	Cualitativa nominal politémica	-Si -No -No realizado
Neutrófilos	Son leucocitos de tipo granulocito también denominados polimorfonucleares. Miden de 9 a 12 um y es el tipo de leucocito más abundante de la sangre	Valores específicos para la edad. <b>-1 mes 11 meses:</b> 1000-8500 x10 <sup>3</sup> /ul <b>-1 año y 5 años:</b> 1500-8500 x 10 <sup>3</sup> /ul <b>-6 a 9 años:</b> 1500-8000 x10 <sup>3</sup> /ul <b>-10 a 15 años:</b> 1500-	Cualitativa nominal politémica	-Neutrofilia -Neutropenia -Normal -No realizado

		8500 x10 <sup>3</sup> / ul <b>-16 a 18 años:</b> 1500-8000 x10 <sup>3</sup> / ul		
Linfocitos	Son agranulocitos que constituyen el 20 al 25% del total de la población de leucocitos circulantes. Miden entre 8 a 10 um de diámetro	Valores específicos para la edad. <b>-1-5 meses:</b> 2500 - 16500 x10 <sup>3</sup> /ul <b>-6 meses a 1 año:</b> 4000 - 13500x10 <sup>3</sup> /ul <b>-2 a 3 años:</b> 3000-9500 x10 <sup>3</sup> /ul <b>-4 – 5 años:</b> 2000-8000 x10 <sup>3</sup> /ul <b>-6 a 7años:</b> 1500-7000 x10 <sup>3</sup> /ul <b>-8 a 9 años:</b> 1500-6500 x 10 <sup>3</sup> /ul <b>-10 a 15 años:</b> 1500-6500 x10 <sup>3</sup> /ul <b>-16 años a 18 años:</b> 1200 - 5200 x10 <sup>3</sup> /ul	Cualitativa nominal politómica	-Leucocitosis -Linfopenia -Normal -No realizado
Plaquetas	Pequeños fragmentos citoplasmáticos,	Valores específicos 150000- 350000 x10 <sup>3</sup> /ul	Cualitativa nominal politómica	-Normal -Aumentada -Disminuida

	irregulares y carentes de núcleo, que desempeñan un papel importante en la hemostasia			-No realizado
TP (Tiempo de protrombina)	Es un examen que mide el tiempo que tarda el plasma en coagularse, evalúan específicamente la vía extrínseca de la coagulación	Valores específicos para la edad. <b>-1 mes a 1 año:</b> 11.5- 15.3 seg <b>-1 -5 años:</b> 12.1 -14.5 seg <b>-6 -10 años:</b> 11.7- 15.1 seg <b>-11 – 16 años:</b> 12.7-16.1 seg <b>-Adulto:</b> 11.5- 14.5 seg	Cualitativa nominal politómica	-Acortado -Prolongado -Normal -No realizado
TTPa (Tiempo de tromboplastina parcial activado)	Es un examen de sangre que mide el tiempo que tarda en formarse un coagulo de sangre, evalúan específicamente la vía intrínseca de la coagulación	Valores específicos para la edad. <b>- 1 mes a 1 año:</b> 35.1-46.3 seg <b>-1 -5 años:</b> 33.6-43.8 seg <b>-6 -10 años:</b> 31.8-43.7 seg <b>-11 – 16 años:</b> 33.9-46.1seg <b>-Adulto:</b> 28.6- 38.2 seg	Cualitativa nominal politómica	-Acortado -Prolongado -Normal -No realizado

<p>Patologías Previas</p>	<p>Patologías ya presentes en el individuo antes de la infección por SARS-CoV2</p>	<p>Presencia o ausencia</p>	<p>Cualitativa nominal politómica</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Cáncer</li> <li>-Cardiopatía</li> <li>-Papilomatosis laríngea</li> <li>-Enfermedad renal crónica (ERC)</li> <li>-Obesidad</li> <li>-Atresia esofágica</li> <li>-Anemia aplásica</li> <li>-Asma</li> <li>-VIH</li> <li>-Enfermedad de Addison</li> <li>-Hidrocefalia</li> <li>-Trombocitopenia Inmune Primaria (PTI)</li> <li>-Epilepsia</li> <li>-Prematuridad</li> <li>-Síndrome de Down</li> <li>-Diabetes Mellitus tipo 1 (DM 1)</li> <li>-Malformación congénita de la vía aérea</li> <li>-Enfermedades metabólicas congénitas</li> <li>-Reflujo Vesicoureteral (RVU)</li> <li>- Hipoacusia</li> <li>-Anemia hemolítica autoinmune (AHA)</li> <li>-Neumopatía Intersticial</li> <li>-Síndrome de intestino corto</li> <li>-Hemangioma</li> <li>-Previo Sano</li> </ul>
---------------------------	------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------	---------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Complicaciones	Proceso secundario a proceso de infección por SARS-CoV2	Presencia o ausencia	Cualitativa nominal politómica	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Neumonía</li> <li>- Apendicitis aguda</li> <li>- Sepsis</li> <li>- Encefalitis</li> <li>- Falla multiorgánica</li> <li>- Neuroinfección</li> <li>- Estomatitis herpética</li> <li>- Neuritis Óptica</li> <li>- No Complicaciones</li> </ul>
----------------	---------------------------------------------------------	----------------------	--------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

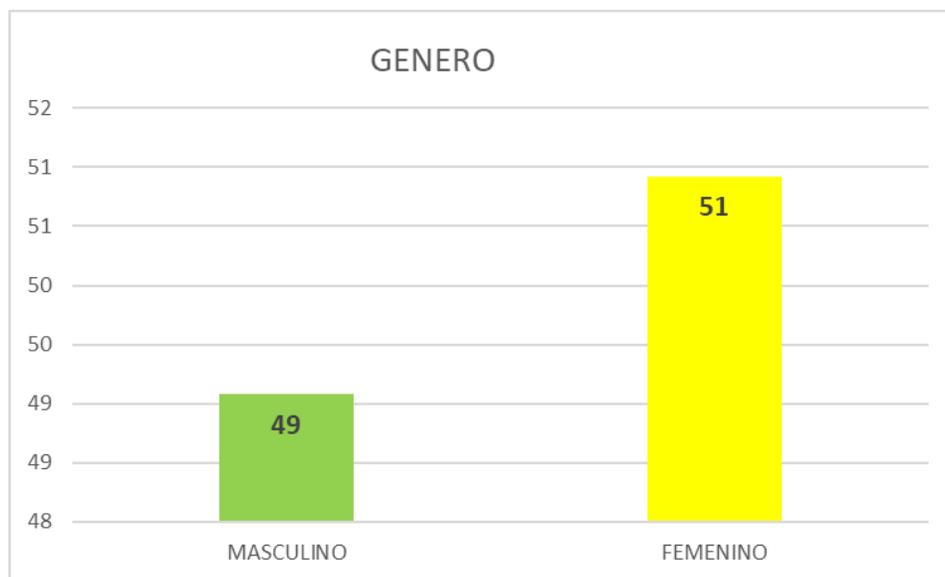
## 11. RESULTADOS

Se encontraron un total de 163 pacientes con diagnóstico de infección por SARS CoV 2 en el periodo de abril del 2020 a enero del 2021.

Del total de los casos incluidos el 49.3 % (n=80) son de género femenino y el 50.9% de género masculino (n=83).

**Tabla 1 FRECUENCIA DE INFECCIÓN POR SARS COV 2 POR GÉNERO.**

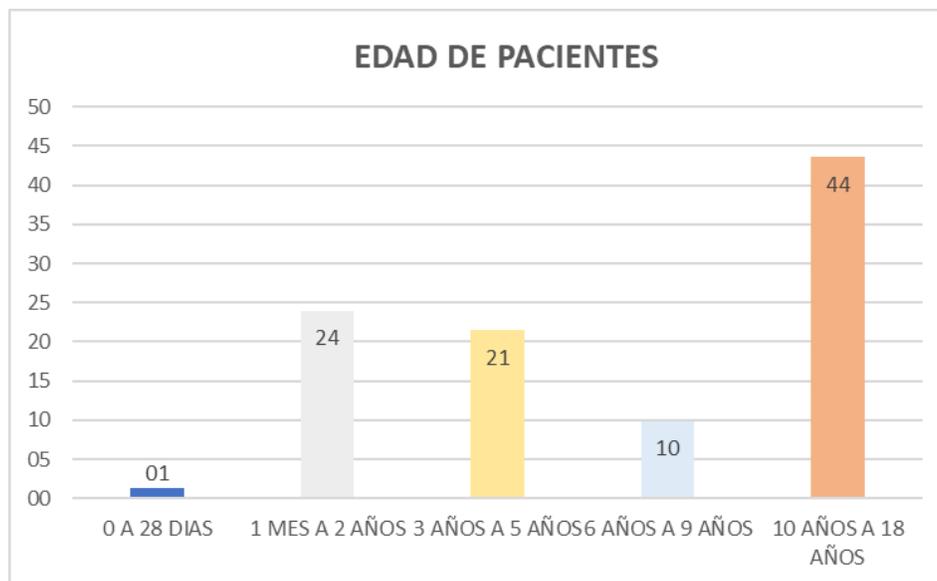
		FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE VÁLIDO
Válido	MASCULINO	80	49,1	49,1
	FEMENINO	83	50,9	50,9
	Total	163	100,0	100,0



La edad en la que prevalece esta patología es desde los 10 años hasta los 18 años 43.6% (n=69), seguidos de los siguientes grupos etario: 1 mes hasta los 2 años 23.9% (n=40), 3 años hasta los 5 años 21.5% (n=36), 6 años hasta los 9 años 9.8% (n=16), 0 días hasta los 28 días 1.2% (n=1).

**Tabla 2 FRECUENCIA DE INFECCIÓN POR SARS COV2 POR EDAD**

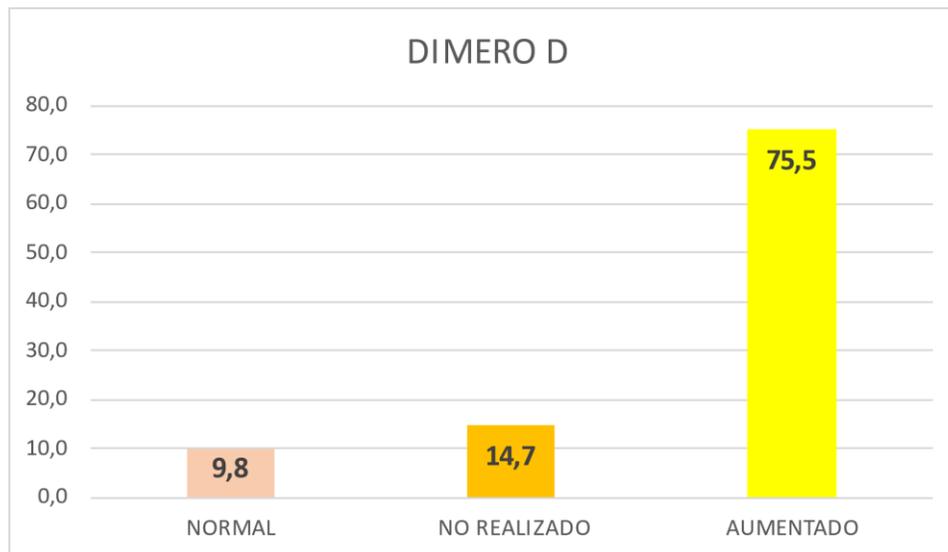
		FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE VÁLIDO
Válido	0 A 28 DIAS	2	1,2	1,2
	1 MES A 2 AÑOS	39	23,9	23,9
	3 AÑOS A 5 AÑOS	35	21,5	21,5
	6 AÑOS A 9 AÑOS	16	9,8	9,8
	10 AÑOS A 18 AÑOS	71	43,6	43,6
	Total	163	100,0	100,0



Dímero D: aumentado 75.5% (n=47), no realizado 14.7% (n=24), normal 9.8% (n=16).

**Tabla 3 ALTERACIONES DEL DIMERO D EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARS COV2**

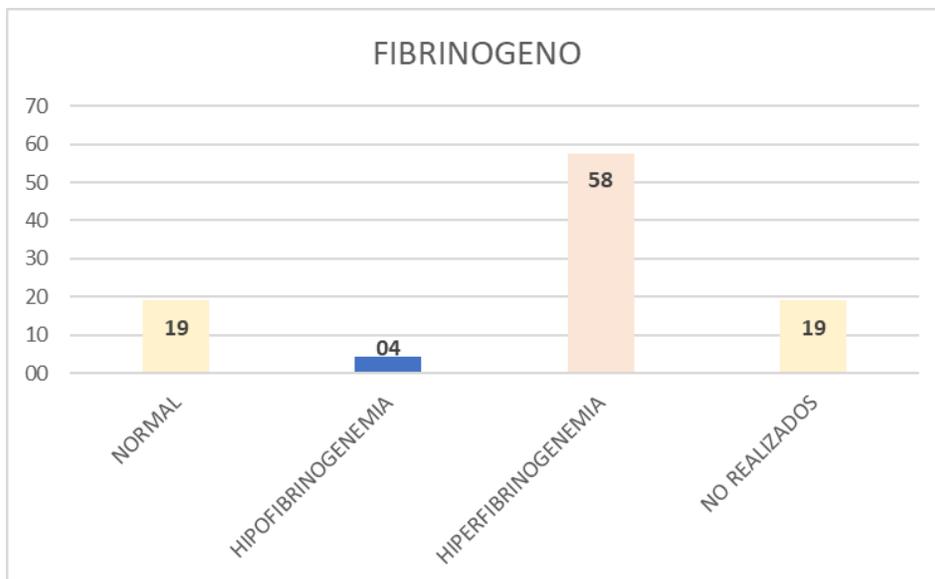
DÍMERO D				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	NORMAL	16	9.8	9.8
	NO REALIZADO	24	14.7	14.7
	AUMENTADO	123	75.5	75.5
	Total	163	100,0	100,0



Fibrinógeno: Hiperfibrinogenemia 57.7% (n=94), normal y no realizados cada uno respectivamente el 19% (n=31), Hipofibrinogenemia 4.2% ( n=7) [Tabla 4]

**Tabla 4 ALTERACIONES DEL FIBRINÓGENO EN PACIENTES CON INFECCION POR SARS CoV2**

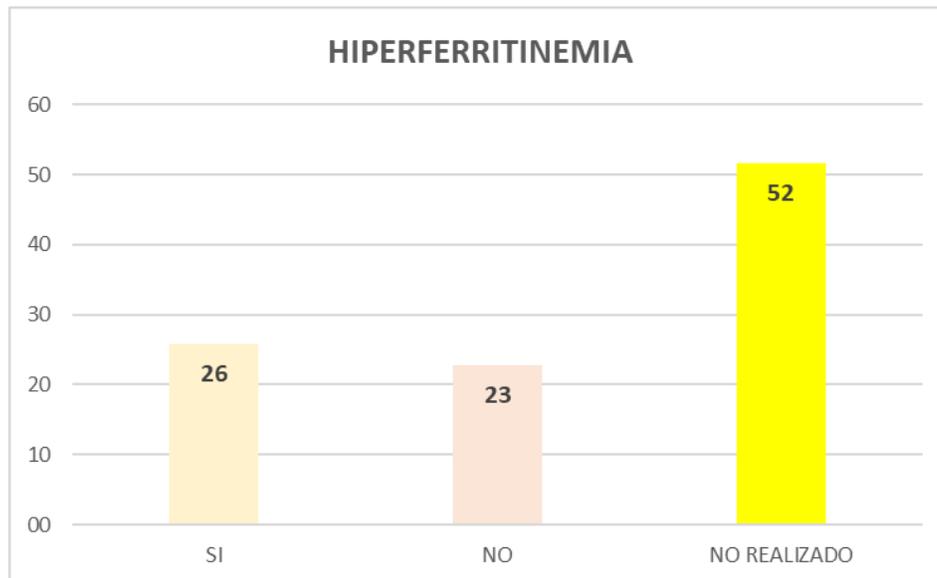
		FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE VÁLIDO
Válido	NORMAL	31	19,0	19,0
	HIPOFIBRINOGENEMIA	7	4,3	4,3
	HIPERFIBRINOGENEMIA	94	57,7	57,7
	NO REALIZADOS	31	19,0	19,0
	Total	163	100,0	100,0



Ferritina: Hiperferritinemia 25.8% (n=42), no realizado 51.5%, normales :22,7% (n=37). [Tabla 5].

**Tabla 5 ALTERACIONES DE LA FERRITINA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARS COV2**

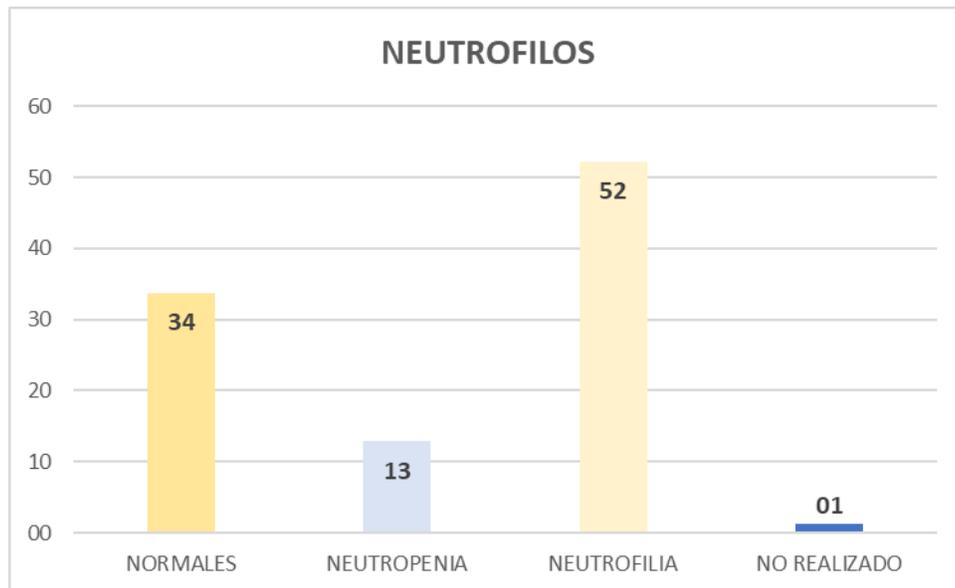
		FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE VÁLIDO
Válido	SI	42	25,8	25,8
	NO	37	22,7	22,7
	NO REALIZADO	84	51,5	51,5
	Total	163	100,0	100,0



Neutrófilos: Neutrofilia 52.1%(n=85), normales 33.7% (n=55), neutropenia 12.9% (n=21), no realizados 1.2% (n=2). [Tabla 6]

**Tabla 6 ALTERACIONES DE LOS NEUTRÓFILOS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARS COV2**

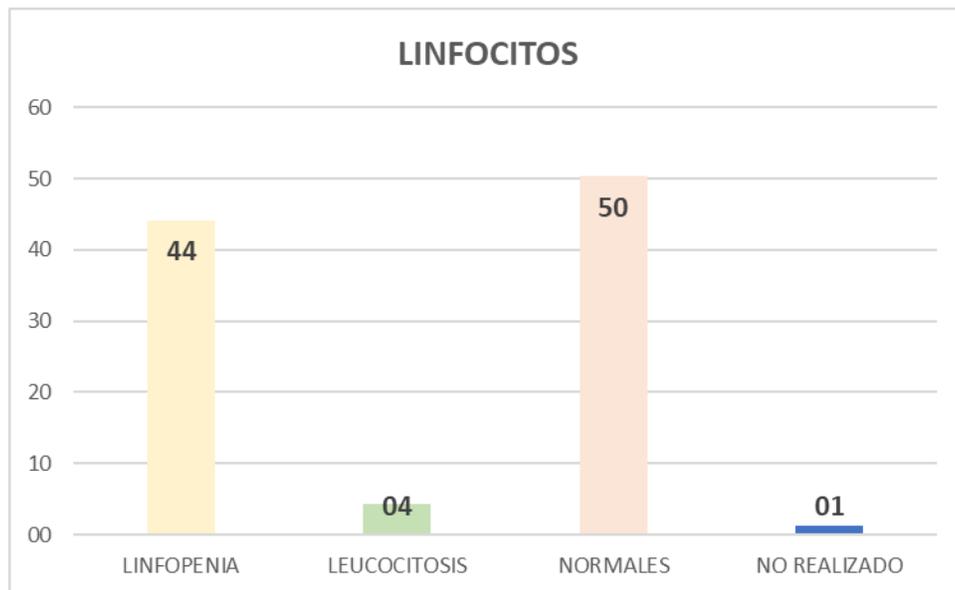
		FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE VÁLIDO
Válido	NORMALES	55	33,7	33,7
	NEUTROPENIA	21	12,9	12,9
	NEUTROFILIA	85	52,1	52,1
	NO REALIZADO	2	1,2	1,2
	Total	163	100,0	100,0



Linfocitos: normales 50.3% (n=82), linfopenia 44.2% (n=72), leucocitosis 4.3% (n=7), no realizados 1.2% (n=2). [Tabla 7].

**Tabla 7 ALTERACIONES EN LOS LINFOCITOS EN PACIENTE CON INFECCIÓN POR SARS COV2**

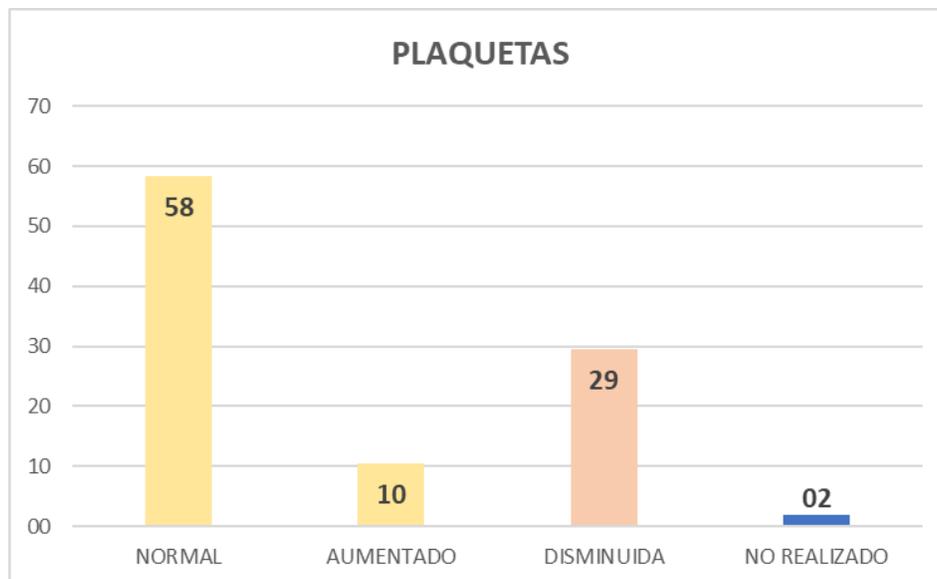
		FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE VÁLIDO
Válido	LINFOPENIA	72	44,2	44,2
	LEUCOCITOSIS	7	4,3	4,3
	NORMALES	82	50,3	50,3
	NO REALIZADO	2	1,2	1,2
	Total	163	100,0	100,0



Plaquetas: Normales 58.3% (n=95], disminuida 29.4% (n=48), aumentadas 10.4 % (n=17), no realizado 1.8% (n=3). [ Tabla 8].

**Tabla 8 ALTERACIONES DE LAS PLAQUETAS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARS COV2**

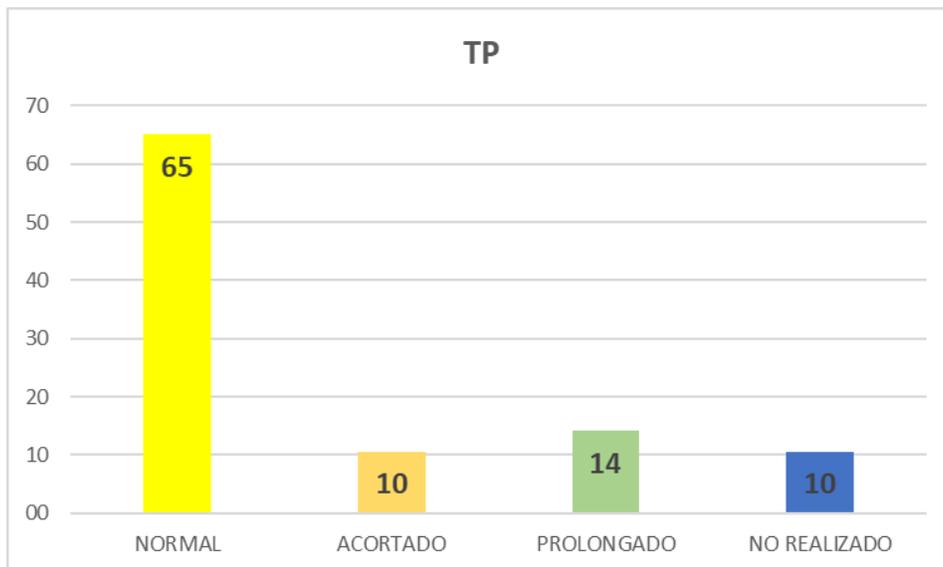
		FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE VÁLIDO
Válido	NORMAL	95	58,3	58,3
	AUMENTADO	17	10,4	10,4
	DISMINUIDA	48	29,4	29,4
	NO REALIZADO	3	1,8	1,8
	Total	163	100,0	100,0



Tiempo de protrombina (TP): Normal 65% (n=106), prolongado 14.1% (n=23), acortado y no realizados cada uno respectivamente el 10.4% (n=17). [Tabla 9].

**Tabla 9 ALTERACIONES DE TIEMPO DE PROTROMBINA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARS COV2**

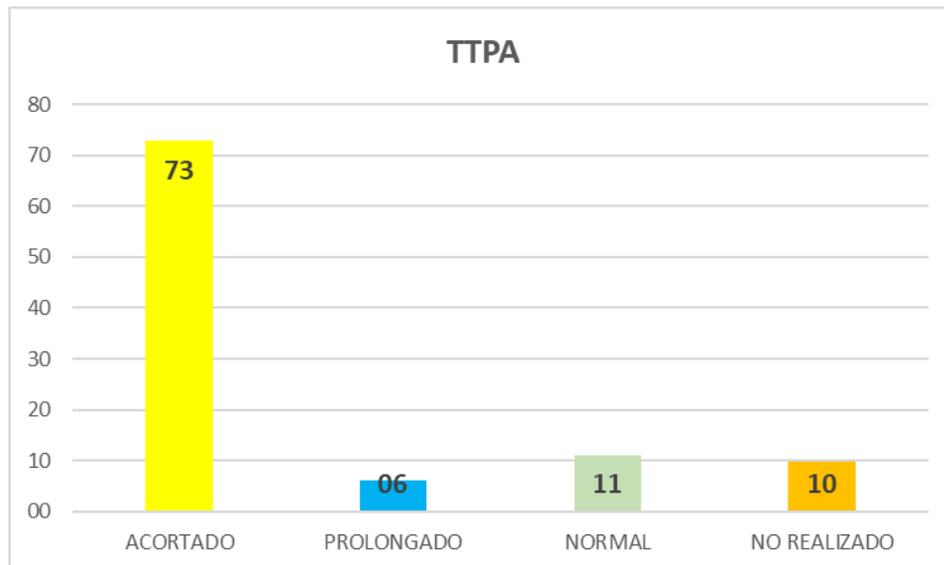
		FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE VÁLIDO
Válido	NORMAL	106	65,0	65,0
	ACORTADO	17	10,4	10,4
	PROLONGADO	23	14,1	14,1
	NO REALIZADO	17	10,4	10,4
	Total	163	100,0	100,0



Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa): Acortado 73%(n=119), normal 11% (n=18), no realizado 9,85 (n=16), prolongado 6.1% (n=10).[ Tabla 10]

**Tabla 10 ALTERACIONES DEL TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ACTIVADO EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARS COV2**

		FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE VÁLIDO
Válido	ACORTADO	119	73,0	73,0
	PROLONGADO	10	6,1	6,1
	NORMAL	18	11,0	11,0
	NO REALIZADO	16	9,8	9,8
	Total	163	100,0	100,0



En los pacientes con infección por SARS CoV 2, el mayor porcentaje eran pacientes previos sano el 33.1 % (n=54), la patología previa que predominó fue el Cáncer 21.5%(n=35), Cardiopatías 8% (n=13); obesidad 5.5% (n=9); epilepsia 4.9% (n=8), atresia esofágica y VIH cada una respectivamente representa el 2.5% (n=4).

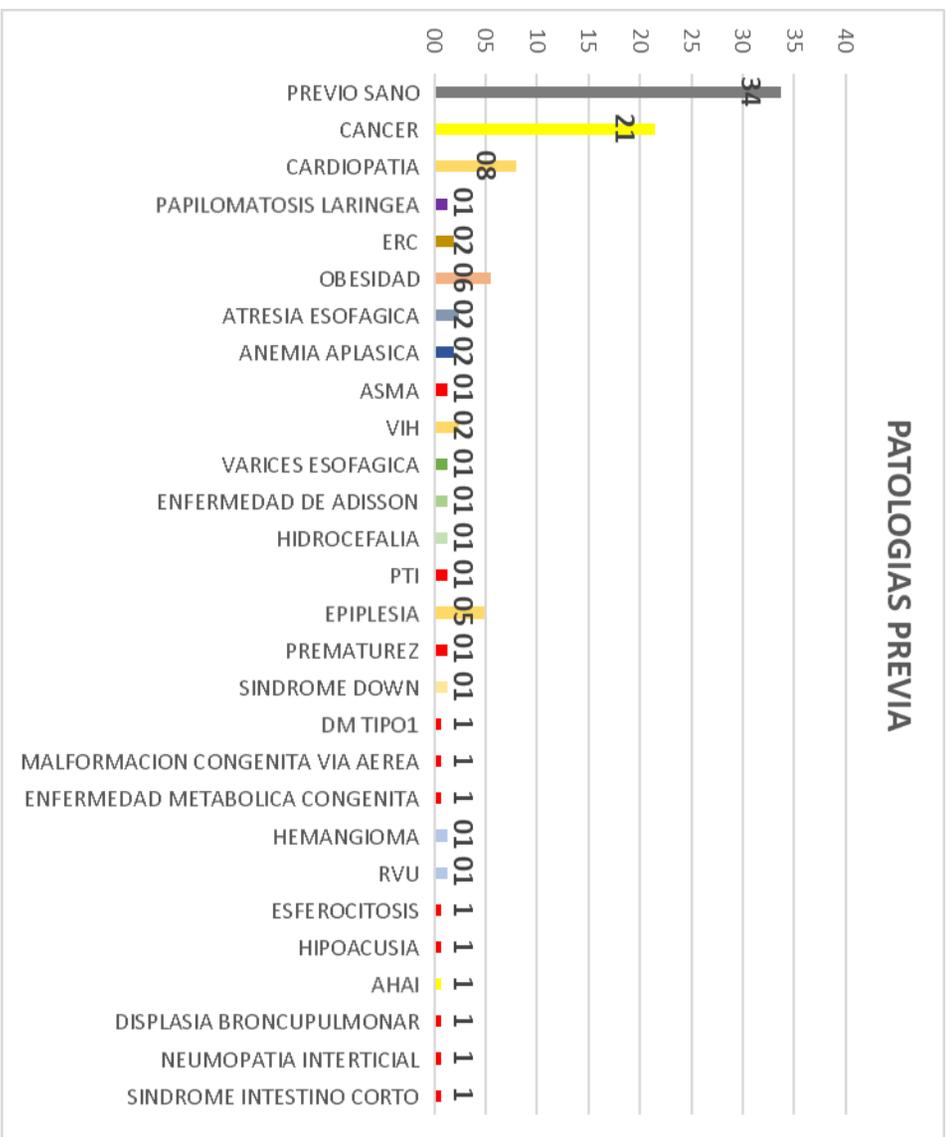
Enfermedad renal crónica (ERC), hemangioma, anemia aplásica, cada una respectivamente representa el 1.8% (n=3).

Otras patologías como asma, varices esofágica , enfermedad de Addison, hidrocefalia , trombocitopenia inmune primaria( PTI) ,prematurez, síndrome de down, reflujo vesicoureteral ( RVU) , cada una respectivamente representa el 1.2 % (n=2) ;y por último la malformación congénita de la vía aérea ,diabetes mellitus, enfermedades metabólicas congénita, esferocitosis, hipoacusia, anemia hemolítica autoinmunitaria (AHAI), displasia broncopulmonar, neumopatía intersticial, síndrome de intestino corto, cada una respectivamente representa el 0.6% (n=1). [Tabla 11]

**Tabla 11 PATOLOGÍAS PREVIAS QUE CON MAYOR FRECUENCIA SE ENCONTRARON EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARS COV2**

**PATOLOGIAS PREVIAS**

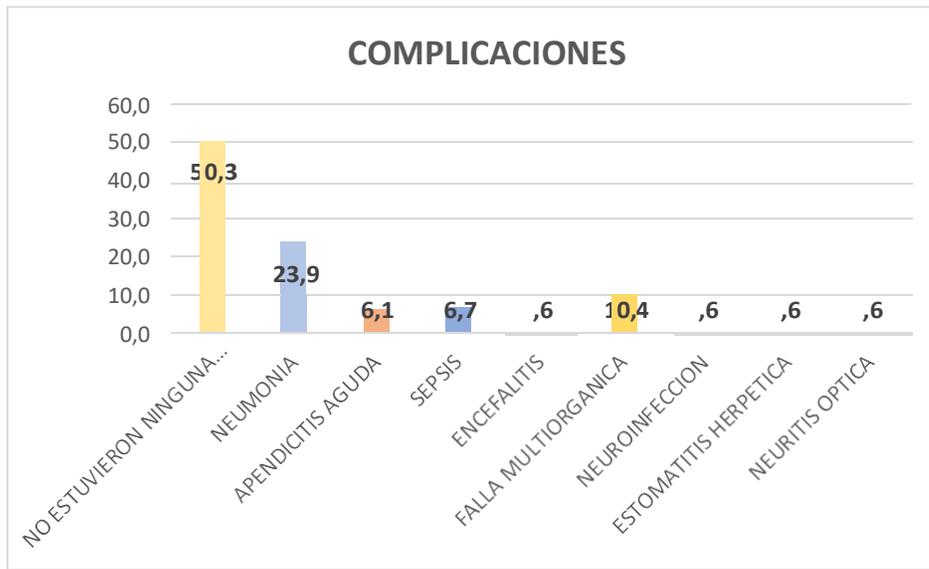
		FRECUEN CIA	PORCEN TAJE	PORCENTAJ E VÁLIDO
Válido	PREVIO SANO	55	33,7	33,7
	CANCER	35	21,5	21,5
	CARDIOPATIA	13	8,0	8,0
	PAPILOMATOSIS LARINGEA	2	1,2	1,2
	ERC	3	1,8	1,8
	OBESIDAD	9	5,5	5,5
	ATRESIA ESOFAGICA	4	2,5	2,5
	ANEMIA APLASICA	3	1,8	1,8
	ASMA	2	1,2	1,2
	VIH	4	2,5	2,5
	VARICES ESOFAGICA	2	1,2	1,2
	ENFERMEDAD DE ADISSON	2	1,2	1,2
	HIDROCEFALIA	2	1,2	1,2
	PTI	2	1,2	1,2
	EPIPLESIA	8	4,9	4,9
	PREMATUREZ	2	1,2	1,2
	SINDROME DOWN	2	1,2	1,2
	DM TIPO1	1	,6	,6
	MALFORMACION CONGENITA VIA AEREA	1	,6	,6
	ENFERMEDAD METABOLICA CONGENITA	1	,6	,6
	HEMANGIOMA	2	1,2	1,2
	RVU	2	1,2	1,2
	ESFEROCITOSIS	1	,6	,6
	HIPOACUSIA	1	,6	,6
	AHAI	1	,6	,6
	DISPLASIA BRONCUPULMONAR	1	,6	,6
	NEUMOPATIA INTERTICIAL	1	,6	,6
	SINDROME INTESTINO CORTO	1	,6	,6
	Total	163	100,0	100,0



Entre las principales complicaciones: Neumonía 23,9% (n=39), falla multiorgánica 10.4% (n=17), sepsis 6.7% (n=11), apendicitis aguda 6.1% (n=10), y el resto de las complicaciones fueron: Encefalitis, neuroinfección, neuritis óptica, estomatitis herpética cada una respectivamente representa el 0.6% (n=1). El resto de paciente no presentaron ninguna complicación 50% (n=82 [Tabla 12]

**Tabla 12 PRINCIPALES COMPLICACIONES EN LOS PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARS COV2**

		FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE VÁLIDO
Válido	NO ESTUVIERON NINGUNA COMPLICACION	82	50,3	50,3
	NEUMONIA	39	23,9	23,9
	APENDICITIS AGUDA	10	6,1	6,1
	SEPSIS	11	6,7	6,7
	ENCEFALITIS	1	,6	,6
	FALLA MULTIORGANICA	17	10,4	10,4
	NEUROINFECCION	1	,6	,6
	ESTOMATITIS HERPETICA	1	,6	,6
	NEURITIS OPTICA	1	,6	,6
	Total	163	100,0	100,0



## 12. DISCUSION

En esta investigación no hubo diferencia significativa con respecto al género. La edad promedio en la cual esta patología se presenta con mayor frecuencia es la de 10 a 18 años con un 43.6%, la cual coinciden con lo descrito en la literatura que la incidencia aumentan con la edad, según los datos de laboratorio electrónicos notificados en la CDC en Estados Unidos se reportaron 1200000 pacientes pediátricos con infección de SARS CoV2 entre marzo y diciembre de 2020, en la cual reporta que la edad con mayor prevalencia es la edad de 14 a 17 años con un 38.3%.<sup>10</sup>

En nuestro estudio el 75.4% de los pacientes presentó un dímero D aumentado, lo que concuerda con la literatura internacional y corrobora la hipótesis de esta tesis. No hay que olvidar que el dímero-D se consideran un factor pronóstico de mortalidad en pacientes con infección por SARS CoV2, ya que se incrementan hasta cifras que no se observan en otras coagulopatías y se asocian sobre todo a la incapacidad que tiene el sistema fibrinolítico para retirar eficientemente la gran cantidad de fibrina intravascular y la que está dentro de los alveolos pulmonares.<sup>30</sup>

Es importante describir que existen otras alteraciones en los parámetros de laboratorios, pero en menor porcentaje: Hiperfibrinogenemia 57.7%, hipoferritinemia 25.8%, neutrofilia 52.1%, TTPa prolongado 6.1%, TP prolongado 14.1% y trombocitopenia 29.4%.

Sin embargo es importante mencionar que una de las principales limitaciones es que no a todos los pacientes se les monitorizó todos los parámetros de laboratorios descritos en la literatura que se puede altera en la infección por SARS CoV2, por lo cual algunos de estos parámetros pueden presentarse en un porcentaje más alto del ya descrito, todas estas alteraciones fueron descritas en

un metaanálisis de 66 estudios en niños que incluyeron 9335 niños (de 0 a 19 años) con SARS-CoV-2 documentado (incluidos 1208 con MIS-C), con un porcentaje similar al descrito en el presente estudio <sup>45</sup>.

Con respecto a las patologías previas la que prevaleció fue el cáncer con 21.5%, seguido por cardiopatías con un 8% y otras patologías en menor porcentaje, la literatura describe que los niños con enfermedades subyacentes tienen mayor riesgo de enfermedad grave, sin embargo, la evidencia es limitada <sup>53</sup>.

Entre las principales complicaciones que presentaron los pacientes fueron neumonía en un 23.9%, falla multiorgánica en un 10.4%, sepsis en un 6.7%, apendicitis en un 6.1%, entre otras; un 50 % de los pacientes no presentaron complicaciones, esto puede estar relacionado a que algunos de nuestros pacientes son inmunodeprimidos y reciben fármacos inmunosupresores que reducen la respuesta inflamatoria <sup>56</sup> y además esta enfermedad en los niños se manifiesta de manera menos grave <sup>37</sup>; ya que se ha descrito que los niños muestran una menor expresión de los factores del huésped requeridos para la replicación viral y las diferencias en la magnitud de las respuestas inmunes innatas y adaptativas<sup>38</sup>

### 13. CONCLUSION

La infección por SARS CoV2, es una infección respiratoria aguda cuya evolución clínica puede ser fatal. Los niños de todas las edades también son susceptibles de desarrollar COVID-19, con una gran variedad de sintomatología y complicaciones ya descritas, se ha descrito que estos pacientes pueden presentar complicaciones tromboembólicas al igual que los adultos.

Por lo cual es necesario la monitorización de ciertos parámetros de laboratorios que nos orientan a un compromiso de la hemostasia principalmente el Dímero D elevado (es decir > 4 veces el límite superior de la normalidad) fue un fuerte predictor independiente de trombosis, prolongación de TP, hiperfibrinogenemia, hiperferritinemia y trombocitopenia.

Además, es importante mencionar que en la muestra de paciente pediátricos estudiando con infección por SARS CoV2, presentaron alteraciones ya descritas, predominando como dice la literatura la alteración del Dímero D, por lo cual es necesario el monitoreo estricto de estos parámetros de laboratorio, para detectar a tiempo las alteraciones de la coagulación e iniciar tratamiento profiláctico y de esta manera evitar las complicaciones.

Es importante mencionar que al ser un Hospital del tercer nivel la gran mayoría de los pacientes presentan patologías previas, por lo cual estos pacientes requieren un monitoreo estrecho de estos parámetros ya que además de la infección por SARS CoV2 tiene otros factores de riesgo para realizar complicaciones.

Al momento se cuenta en el Hospital Infantil Federico Gómez con un protocolo estandarizado para el abordaje diagnóstico y tratamiento oportuno en cuanto alteraciones hematológicas en paciente pediátricos con infección por SARS CoV2,

por lo cual podría ser unos de los motivos por lo cual no se presentó en esta muestra de paciente complicaciones tromboembólicas, sin embargo, es necesario realizar el estudio correspondiente. (Anexo 1)

## **14. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

De acuerdo con el reglamento establecido en el artículo 17 de la Ley General de Salud, este protocolo se clasifica como una investigación sin riesgo, ya que es un estudio que emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectivo donde no se realiza ninguna intervención o modificación donde intervengan los individuos que participan de dicho estudio.

Asimismo, de acuerdo con el reporte Belmont de Principios y guías éticos para la protección de los sujetos humanos de investigación, este proyecto se realizará respetando hacia los datos personales de los individuos; asegurando el beneficio de otros individuos a futuro sin presentar ningún tipo de riesgo para los participantes del estudio y con justicia o equidad de la distribución de los conocimientos y resultados que arroje este estudio.

## 15. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	Parámetros hematológicos en niños con infección por SARS-CoV2 en el Hospital Infantil Federico.							
	AGOSTO	SEPTIEMBRE OCTUBRE	NOVIEMBRE DICIEMBRE	ENE RO	FEBR ERO	MARZO	ABRIL	MAYO
Formular pregunta de investigación	X							
Establecer el título del protocolo de investigación	X							
Recolección y selección bibliográfica		X	X	X				
Realización de justificación, planteamiento de problema y objeto de estudio				X	X			
Recolección de datos					X	X		
Análisis, discusión de resultados y conclusión						X	X	
Reporte de resultados								X

## 16. BIBLIOGRAFIA

1. Cui J , Li F , Shi ZL. Origen y evolución de los coronavirus patógenos. *Nat Rev Microbiol* 2019; **17**: 181 – 92.
2. Cong Y, Verlhac P, Reggiori F. La interacción entre nidovirales y componentes de autofagia. *Virus* 2017; **9**: 182.
3. Van der Hoek L, Pyrc K ,Jebbink MF , *et al.* Identificación de un nuevo coronavirus humano . *Nat Med* 2004; **10**: 368 – 73.
4. Beniac DR, Andonov A , Grudeski E , *et al.* Arquitectura del pico de prefusión del coronavirus del SARS . *Nat Struct Mol Biol* 2006; **13**: 751 - 2
5. Weiss SR, Navas-Martin S. La patogénesis del coronavirus y el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo patógeno emergente. *Microbiol Mol Biol Rev* 2005; **69**: 635.
6. Srikanth U , Pradeep S. Origin, transmission, diagnosis, and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19), *Pubmed*, 2020
7. Organización Mundial de la Salud. Observaciones del director general en la rueda de prensa sobre 2019-nCoV el 11 de febrero de 2020. <http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
8. Organización Mundial de la Salud (OMS). Palabras de apertura del director general de la OMS en la conferencia de prensa sobre COVID-19 - 11 de marzo de 2020. Disponible en: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19>.
9. Fuente: Organización Mundial de la Salud. Disponible en: <https://covid19.who.int/>
10. Leidman E, Duca LM, Omura JD y col. Tendencias de COVID-19 entre personas de 0-24 años - Estados Unidos, del 1 de marzo al 12 de diciembre de 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; **70**:88.
11. Coronavirus Disease 2019 in Children — United States, February 12-April 2, 2020. *Weekly / April 10, 2020 / 69(14)*;422-426

12. Li W, Shi Z, Yu M, *et al.* Los murciélagos son reservorios naturales de coronavirus similares al SARS. *Science* 2005; **310**: 676 - 9.
13. M, L'Haridon R, Vautherot JF, *et al.* El ORF4 del virus corona de TGEV codifica una proteína de membrana que se incorpora a los viriones. *Virology* 1992; **188**: 666 – 75.
14. Malta M, Rimoin AW, Strathdee SA. La epidemia de coronavirus 2019- nCoV: ¿es retrospectiva 20/20? *EClinicalMedicine* 2020; **20**: 100289
15. Gun Y, Zheng BJ, He YQ, *et al.* Aislamiento y caracterización de virus relacionados con el coronavirus del SARS de animales en el sur de China. *Science* 2003; **302**: 276 – 8
16. Cui J, Li F, Shi ZL. Origen y evolución de los coronavirus patógenos. *Nat Rev Microbiol* 2019; **17**: 181 - 92.
17. Armstrong J, Niemann H, Smeekens S, *et al.* Secuencia y topología de una proteína modelo de membrana intracelular, la glicoproteína E1, de un coronavirus. *Nature* 1984; **308**: 751 - 2.
18. Xu H, Zhong L, Deng J *et al.* Alta expresión del receptor ACE2 de 2019- nCoV en las células epiteliales de la mucosa oral. *Int J Oral Sci* 2020; **12**: 8.
19. Morawska L, Milton DK. Es hora de abordar la transmisión aérea de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis* 2020; **71**: 2311
20. Chen W, Lan Y, Yuan X y col. El ARN viral de 2019-nCoV detectable en sangre es un fuerte indicador de la gravedad clínica adicional. *Emerg Microbes Infect* 2020; **9**: 469.
21. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, *et al.* Manifestaciones gastrointestinales de la infección por SARS-CoV-2 y carga de virus en muestras fecales de una cohorte de Hong Kong: revisión sistemática y metanálisis. *Gastroenterología* 2020; **159**: 81.
22. Wang W, Xu Y, Gao R y col. Detección de SARS-CoV-2 en diferentes tipos de muestras clínicas. *JAMA* 2020; **323**: 1843.

23. Kang M, Wei J, Yuan J y col. Evidencia probable de transmisión de aerosol fecal de SARS-CoV-2 en un edificio de gran altura. *Ann Intern Med* 2020; 173: 974.
24. Informe de la Misión Conjunta OMS-China sobre la Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-2019). 16-24 de febrero de 2020. <http://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
25. AABB. Recursos de coronavirus de AABB. <http://www.aabb.org/advocacy/regulatorygovernment/Pages/AABB-Coronavirus-Resources.aspx>
26. Zeng L, Xia S, Yuan W, Yan K, Xiao F, Shao J, et al. Neonatal Early-Onset Infection with SARSCoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr.* 26 de marzo de 2020
27. Facchetti F, Bugatti M, Drera E, Tripodo C, Sartori E, Cancila V, et al. SARS-CoV2 vertical transmission with adverse effects on the newborn revealed through integrated immunohistochemical, electron microscopy and molecular analyses of Placenta. *EBioMedicine* [Internet]. 1 de septiembre de 2020 [citado 5 de noviembre de 2020];59. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964\(20\)30327-3/abstract](https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(20)30327-3/abstract)
28. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ*[Internet]. 2020; 27 (5): 1451-1454.
29. Nikolich-Zugich J, Knox KS, Rios CT, Natt B, Bhattacharya D, Fain MJ. SARS-CoV-2 and COVID-19 in older adults: what we may expect regarding pathogenesis, immune responses, and outcomes. *Geroscience* [Internet]. 2020; 42 (2): 505-514.
30. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2020; 20 (5): 269-270.

31. Does the human placenta express the canonical cell entry mediators for SARS-CoV-2? | bioRxiv [Internet]. [citado 5 de noviembre de 2020].
32. Zou L, Ruan F, Huang M, et al. Carga viral del SARS-CoV-2 en muestras respiratorias superiores de pacientes infectados. *N Engl J Med* 2020; 382: 1177.
33. He X, Lau EHY, Wu P, et al. Dinámica temporal en la diseminación viral y transmisibilidad de COVID-19. *Nat Med* 2020; 26: 672.
34. Cheng HY, Jian SW, Liu DP y col. Evaluación de seguimiento de contactos de la dinámica de transmisión de COVID-19 en Taiwán y el riesgo en diferentes períodos de exposición antes y después del inicio de los síntomas. *JAMA Intern Med* 2020; 180: 1156
35. Zheng S, Fan J, Yu F y col. Dinámica de carga viral y gravedad de la enfermedad en pacientes infectados con SARS-CoV-2 en la provincia de Zhejiang, China, enero-marzo de 2020: estudio de cohorte retrospectivo. *BMJ* 2020; 369: m1443
36. Fontana LM, Villamagna AH, Sikka MK, McGregor JC. Comprensión de la diseminación viral del coronavirus respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2): revisión de la literatura actual. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2020; 1.
37. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Vigilancia de casos de enfermedad por coronavirus 2019 - Estados Unidos, del 22 de enero al 30 de mayo de 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 759.
38. Singh T, Heston SM, Langel SN, Blasi M, Hurst JH, Fouda GG et al. Lessons from COVID-19 in children: key hypotheses to guide preventative and therapeutic strategies. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020; ciaa547
39. Orán DP, Topol EJ. La proporción de infecciones por SARS-CoV-2 que son asintomáticas: una revisión sistemática. *Ann Intern Med* 2021.
40. Han MS, Choi EH, Chang SH y col. Características clínicas y detección de ARN viral en niños con enfermedad por coronavirus 2019 en la República de Corea. *JAMA Pediatr* 2021; 175: 73.

41. Irfan O, Muttalib F, Tang K y col. Características clínicas, tratamiento y resultados del COVID-19 pediátrico: revisión sistemática y metanálisis. Arch Dis Child 2021.
42. Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, et al. Infección por SARS-COV-2 en niños y recién nacidos: una revisión sistemática. Eur J Pediatr 2020; 179: 1029.
43. Dong Y, Mo X, Hu Y y col. Epidemiología de COVID-19 en niños en China. Pediatría 2020; 145
44. Parri N, Lenge M, Buonsenso D, Grupo de Investigación Infección por Coronavirus en Servicios de Urgencias Pediátricas (CONFIDENCE). Niños con Covid-19 en servicios de urgencias pediátricas en Italia. N Engl J Med 2020; 383: 187.
45. Irfan O, Muttalib F, Tang K y col. Características clínicas, tratamiento y resultados del COVID-19 pediátrico: revisión sistemática y metanálisis. Arch Dis Child 2021.
46. Liao D, Zhou F, Luo L, et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. Lancet Haematol. 2020;7(9):e671-8.
47. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. Am J Hematol. 2020;95(7):834-47
48. Fan BE, Lian Chong VC, Wei Chan SS, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. Am J Hematol. 2020;95(6)e131.
49. Rostad BS, Shah JH, Rostad CA, et al. Características de la radiografía de tórax del síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C) en comparación con COVID-19 pediátrico. Pediatr Radiol 2021; 51: 231.
50. Denina M, Scolfaro C, Silvestro E, et al. Ecografía pulmonar en niños con COVID-19. Pediatría 2020; 146.
51. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Vigilancia de casos de enfermedad por coronavirus 2019 - Estados Unidos, del 22 de enero al 30 de mayo de 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020; 69: 759.

52. Hyde Z. La diferencia en la tasa de ataque del SARS-CoV-2 entre niños y adultos puede reflejar un sesgo. *Clin Infect Dis* 2021.
53. Sanna G, Serrau G, Bassareo PP, et al. Children's heart and COVID-19: Evidencia actualizada en forma de revisión sistemática. *Eur J Pediatr* 2020; 179: 1079.
54. Patel A, Jernigan DB, Equipo de respuesta de los CDC de 2019- nCoV. Respuesta inicial de salud pública y orientación clínica provisional para el brote de coronavirus nuevo de 2019 - Estados Unidos, 31 de diciembre de 2019 al 4 de febrero de 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 140.
55. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Covid-19 leve o moderado. *N Engl J Med* 2020; 383: 1757.
56. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, et al. Coinfección bacteriana y micótica en personas con coronavirus: una revisión rápida para respaldar la prescripción de antimicrobianos COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020; 71: 2459.
57. Wang L, Amin AK, Khanna P y col. Un estudio de cohorte observacional de la coinfección bacteriana y las implicaciones de la terapia antibiótica empírica en pacientes que se presentan con COVID-19 en hospitales del noroeste de Londres. *J Antimicrob Chemother* 2021; 76: 796.
58. Vasudevan, A .; Mantan, M .; Krishnamurthy, S .; Pais, P .; Mathew, G .; Hari, P .; Kanitkar, M .; Gulati, S .; Bagga, A .; Mishra, OP; et al. Manejo de niños con enfermedades renales durante la pandemia de COVID- 19. *Indian Pediatr.* **2020** , 57 , 641-651
59. Institutos Nacionales de Salud. Pautas de tratamiento para la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). [covid19treatmentguidelines.nih.gov/](https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/) (Consultado el 22 de abril de 2021).
60. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, et al. Guía clínica del American College of Rheumatology para el síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado con el SARS-CoV-2 e hiperinflamación en el COVID-19 pediátrico: versión 1. *Arthritis Rheumatol* 2020; 72: 1791.

## **17. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Se estudiarán solo aquellos pacientes hospitalizados, por lo que los pacientes ambulatorios no se incluyeron, por lo que no representa la totalidad de los pacientes con infección por SARS-CoV2.

No se les realizó el abordaje hematológico a todos los pacientes con infección con SARS CoV 2.

Existe dificultad para acceder a información de los tomos antiguos.

# 18. ANEXOS

