



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN
HOSPITAL PARA EL NIÑO DE TOLUCA
INSTITUTO MATERNO INFANTIL DEL ESTADO DE
MÉXICO**

**EXPERIENCIA DE LA COVID-19 EN EL HOSPITAL PARA EL
NIÑO DE TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. CLAUDIA ALIX HERNÁNDEZ CASTELLANOS

ASESOR DE TESIS:

DRA. LAURA BEATRIZ MEJIA CABALLERO





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

HOJA DE FIRMAS

**DR AARÓN RENÉ MOLINA PORTILLO
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

**DR. JOAQUIN RINCÓN ZUNO
JEFE DEL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA
HOSPITAL PARA EL NIÑO DE TOLUCA**

AGRADECIMIENTOS

A mamá, papá y Nancy que han estado conmigo en este largo camino, siempre demostrándome su amor incondicional.

A Kemel, sin tu apoyo y amor nada de esto hubiera sido posible.

A mis maestros por su paciencia, sus ganas de enseñar y el compromiso que han tenido conmigo.

RESUMEN

Los coronavirus (CoV) comprenden una gran familia de virus ARN zoonóticos monocatenarios con envoltura pertenecientes a la familia Coronaviridae, orden Nidovirales. Son capaces de mutaciones y recombinaciones rápidas que conducen a nuevos CoV que pueden transmitirse de animales a humanos. Se conocen tres eventos de mutaciones, el primero ocurrió en China en el año 2002 (SARS-CoV), posteriormente en 2012 en Arabia Saudita (MERS-CoV) y el último que se originó en China y actualmente está causando brotes a nivel mundial, es un nuevo Betacoronavirus perteneciente al linaje B o subgénero sarbecovirus (SARS-CoV2).

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional.

Se incluyeron pacientes que ingresaron al área COVID bajo sospecha de infección por SARS-CoV2 en los cuales la prueba por PCR resultó positiva, los cuales se registraron en una base de datos SPSS 23, utilizando estadística descriptiva para documentar aspectos demográficos, nutricionales, signos y síntomas, paraclínicos, tratamiento, comorbilidades y desenlace.

Se recibieron un total de 440 pacientes; 113 con prueba positiva (RT-PCR) para SARS-CoV 2 en el periodo de estudio, la mayoría (38.9%) fueron lactantes, 61.9% fueron del sexo masculino. El 76.1% ingreso al área COVID y 18.5% a terapia intensiva. Los picos de hospitalización fueron junio 2020 con 17.7% y enero 2021 con 18.5%. El 67% de los pacientes presentaba algún tipo de comorbilidad, principalmente enfermedades hematooncológicas con 27.4%.

El principal motivo de consulta fue dificultad respiratoria con 39.8% y el diagnóstico de ingreso más frecuente fue neumonía (62.8%). El contacto epidemiológico solo estuvo presente en 18.5% de los pacientes. El índice de positividad fue del 25% considerando que solo el 56% cumplía definición operacional. El 29% requirió ventilación mecánica invasiva y el 18% se mantuvo hospitalizado en terapia intensiva.

La terapia antimicrobiana se brindó de inicio al 84% de los pacientes, la anticoagulación 25% y esteroides 35%. Se observó una media de estancia intrahospitalaria del 11.37 días con desviación estándar +/- 10.7 días.

Se trata de una serie de casos, de los pacientes que fueron atendidos en el Hospital para el niño de Toluca el cual se designó como hospital Covid desde el inicio de la emergencia sanitaria en el Estado de México. Se trata del primer estudio con población pediátrica que se realiza en el Estado de México. La letalidad observada en nuestro hospital es mayor (13.2%) a la reportada en la literatura en otras series de casos.

INDICE:

Marco teórico	6
Introducción.....	6
Epidemiología	6
Agente causal	7
Fisiopatología	9
Clasificación	10
Manifestaciones clínicas	11
Diagnóstico	12
Tratamiento	13
Complicaciones	14
Vacunación	14
Prevención	15
Justificación	16
Planteamiento del problema	17
Pregunta de investigación	18
Objetivos	19
Materiales y métodos	20
Tamaño de la muestra	21
Análisis estadístico	22
Consideraciones éticas	23
Variables	24
Resultados	28
Análisis	38
Conclusiones	42
Bibliografía	43

MARCO TEÓRICO

Introducción

En diciembre del año 2019, se identificó a un nuevo coronavirus como la causa de neumonía grave en un grupo de personas de la provincia china de Hubei.¹ Se propago rápidamente, causando la última pandemia mundial.

La COVID 19 es la última emergencia epidemiológica, siendo un reto diagnóstico y de tratamiento para los médicos de todas las partes del mundo. Con un total de 243,249,000 casos confirmados a nivel mundial con 4,908,740 defunciones según la Organización Mundial de la Salud hasta el día 20 de octubre del 2021 con una letalidad general del 2.01%.¹

En México para la misma fecha con un total de 3,784,653 casos confirmados y 286,284 muertes con una letalidad del 7.5%; siendo uno de los países con la mortalidad más altas de acuerdo a la dirección general de epidemiología.³⁵

Hasta el 17 de mayo del 2021, Argentina, Aruba, Canadá, los Estados Unidos de América, México y Panamá habían detectado las cuatro variantes de preocupación, de acuerdo con la Organización Panamericana de la Salud.

Hasta el momento la evidencia sugiere que los niños y adolescentes a nivel mundial son menos susceptibles a la infección por SARS CoV 2 y que transmiten con menos frecuencia el virus que los adultos. Siendo estos grupos etarios menos del 20% del total de casos en la población total.

Epidemiología

El 30 de enero 2020 se declara la enfermedad emergente por el nuevo coronavirus como la sexta emergencia en salud pública de interés internacional, siguiendo a la enfermedad por H1N2 en 2009, polio en 2014, Ébola en 2014, Zika en 2016 y el brote de Ébola en República del Congo en 2019.

El 11 de febrero 2020 la OMS nombro a esta enfermedad causada por el nuevo coronavirus COVID 19 (Coronavirus Disease of 2019).

El primer caso en Latinoamérica se reportó el Brasil el 25 de febrero de 2020 y el primer caso en México se reportó el día 28 de febrero.²

Se logró una extensión rápida de la enfermedad a todos los continentes, de acuerdo con encuestas de seroprevalencia en los Estados Unidos y Europa se sugirió que, después de tener en cuenta los posibles falsos positivos o negativos, la tasa de exposición previa al SARS-CoV-2, reflejada por la seropositividad, supera la incidencia de los casos notificados en aproximadamente 10 veces o más.³

La propagación de persona a persona es la principal ruta de transmisión la cual ocurre a través de un contacto a corta distancia (6 pies o 2 metros). A través de partículas respiratorias las cuales se liberan cuando una persona infectada, tose, estornuda o habla y estas partículas entran en contacto con las membranas mucosas.⁴

Se han detectado partículas virales de SARS CoV-2 en muestras no respiratorias incluidas heces, sangre, secreciones oculares y semen, sin embargo, el papel de estos sitios de transmisión es incierto.⁵

Es importante conocer que los niños de todas las edades son susceptibles de contraer COVID 19, los menores de 12 a 14 años son menos afectados a comparación de los pacientes adultos, si bien estos pacientes tienen un riesgo de exposición menor, de igual manera se hacen menos pruebas diagnósticas.⁶

En la mayoría de los países con vigilancia epidemiológica los pacientes pediátricos representan hasta el 16% de los casos confirmados por laboratorio.⁷

De acuerdo con CDC en los niños menores de 18 años hasta diciembre 2020 se habían reportado >1.2 millones de pruebas positivas con la siguiente distribución:

- 0 a 4 años: 17.4%
- 5 a 10 años: 25.7%
- 11 a 13 años: 18.6%
- 14 a 17 años: 38.3%.

La vigilancia poblacional de las admisiones hospitalarias en menores de 18 años, reportaron como pico de hospitalización enero 2021, fue disminuyendo paulatinamente hasta junio 2021 y posteriormente tuvo un repunte al predominar la variante Delta (B.1.617.2).⁸

Agente causal

Los coronavirus han sido descritos desde los últimos 50 años como agentes virales infecciosos de diversas especies animales, así como de la especie humana. Los coronavirus se habían mantenido solamente como agentes causantes de resfriado común hasta el 2003 cuando se demostró que este agente era el responsable del Síndrome respiratorio agudo severos (SARS), desde ese entonces se denominaron patógenos emergentes.⁹

Se dividen en 3 géneros y la subfamilia se divide en cuatro géneros los cuales se denominan alfa, beta, gama y delta. Solo los primeros dos son los que causan infección en el humano.

7 tipos diferentes de coronavirus son los que se han descrito como patógenos humanos: 229-E (α -CoV), NL63 (α -CoV), OC43 (β -CoV), HKU1 (β -CoV), MERS-CoV (β -CoV), SARS-CoV (β -CoV) y SARS CoV-2 (β -CoV).¹⁰

El nombre de “coronavirus” se dio en 1968 derivado de la observación de la morfología viral al microscopio electrónico parecido a una corona.⁹

Son virus RNA (27-32 kb) de una sola cadena en sentido positivo, envueltos. El estudio por un grupo internacional de taxonomía de los virus lo reconocieron como un Betacoronavirus similar a SARS y a otros Betacoronavirus, por lo que propusieron nombrarlo coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS CoV-2) en marzo 2020.¹¹

SARS CoV-2 tiene un diámetro aproximado de 60 a 140 nm, la forma es variable (siendo esférica, elíptica o pleomórfica); el genoma de RNA codifica para proteínas estructurales y no estructurales; las de mayor importancia:

- Proteína S (espícula o Spike): es proyectada a través de la envoltura viral, dando imagen semejante a espículas de una corona, es la encargada de mediar la unión con el receptor y la consiguiente fusión con la célula hospedera.¹²
- Proteína de membrana (M): tiene dos extremos, el dominio N-terminal que se proyecta en la superficie externa de la envoltura y el extremo terminal C interno, el cual ayuda al ensamblaje del virus.¹³
- Proteína de envoltura (E): Esta proteína tiene una función similar a porina, se ha identificado que forma canales iónicos, participando de igual manera en el ensamblaje del virus.¹⁴
- Proteína de nucleocápside (N): se asocia con el RNA del virus para formar la nucleocápside, está involucrado con la regulación de la síntesis de RNA y actúa con la proteína M al momento de la replicación viral.¹³

El análisis de la secuencia genómica ha demostrado que SARS CoV-2 tiene una similitud del 96.2% con el virus Bat CoVRaTG13 (compartiendo similitud con el virus del murciélago), el análisis filogenético del todo el genoma viral indica que comparte 79.5% de identidad de secuencia con SARS CoV y 50% con MERS CoV.¹⁵

Todos los virus incluido SARS CoV-2 tiene la posibilidad de mutar con el tiempo de circulación, sin embargo, la mayoría de estos cambios tienen poco impacto en las propiedades del virus.

Hay algunos cambios que afectan las propiedades de los virus como es: la facilidad con la que se propaga, la gravedad de la enfermedad o incluso el rendimiento de los métodos de diagnósticos, las herramientas de diagnóstico y de las vacunas.¹

La OMS ha monitoreado la evolución de este virus, y a finales de 2020 se identificaron variantes que representan un riesgo para la salud pública mundial a los que les llamaron variantes de interés y variantes de preocupación. Se designaron con letras del alfabeto griego para su mejor identificación y conocimiento por la población general.¹

Fisiopatología

El potencial de transmitir el virus comienza antes del desarrollo de los síntomas y es más alto en las primeras etapas del curso de la enfermedad (7 a 10 días); posteriormente el riesgo de transmisión disminuye paulatinamente.¹⁷

La duración de la eliminación de RNA viral es variable y puede aumentar con la edad y con la gravedad de la enfermedad, el RNA viral detectable no indica necesariamente la presencia de virus infecciosos y parece haber un umbral bajo, por el cual la infecciosidad es poco probable. Solo ha habido reportes esporádicos de reinfección, no se han aislado virus infecciosos de muestras respiratorias de pacientes inmunocompetentes con muestras RNA repetida posterior a una mejoría clínica.¹⁸

El riesgo de transmisión de una persona con infección por SARS CoV-2 varía de acuerdo con el tipo y a la duración de la exposición, al uso del de medidas preventivas y a factores individuales (carga viral en las secreciones respiratorias). La mayoría de las infecciones se describen en los siguientes entornos:

- Entre los contactos domésticos ¹⁹
- En los entornos sanitarios cuando no se utiliza equipo de protección personal adecuado ²⁰
- Entornos de residencias en espacios reducidos ²¹

El mecanismo de transmisión de la enfermedad es de persona a persona por medio de gotas de Flügge. Al ingresar al cuerpo humano SARS CoV-2 se une al mismo receptor que SARS CoV, la enzima convertidora de angiotensina 2, la cual se une al dominio de unión a receptor de la proteína S (Spike), de igual manera la proteasa TMPRSS2 es importante para la entrada del virus a la célula.²² La ACE 2 es una proteína de membrana tipo I que tiene receptores en pulmón, corazón, riñón e intestino.

La proteína S incluye 2 subunidades, la S1 y S2, la primera determina el tropismo celular y la segunda media la fusión de la membrana, posterior a este, el RNA del genoma viral se libera al citoplasma.

Una vez que el virus ha entrado a las células y ha liberado su material genético, es reconocido por receptores intracelulares los cuales son parte de la inmunidad innata (TLR7, RIG-1 y MDA 5), se activa una cascada de señales condicionando el inicio de la expresión de IFN tipo 1 (α y β) teniendo como objetivo interferir en la replicación viral.

Mientras esto sucede, existen antígenos virales los cuales se han procesado por células presentadoras de antígeno (MHC-1) al receptor (TCR) del linfocito T CD8+, condicionando una liberación de enzimas proteolíticas lo cual se traduce en citotoxicidad.

Iniciando una síntesis incrementada de mediadores proinflamatorios, conocida como: tormenta de citocinas en donde se involucran los siguientes mediadores:

- TNF α : activa la respuesta mediada por neutrófilos e incrementa la síntesis de reactantes de fase aguda (PCR)
- IL-10: suprime la proliferación y producción de citocinas por linfocitos.
- IL-9: actúa como factor de crecimiento para linfocitos.
- IL-8: actúa como activador de neutrófilos.
- IL-7: actúa como diferenciador de linfocitos T.
- IL-6: activación de neutrófilos y blanco terapéutico.
- IL-1 β : activación de neutrófilos y pirógeno endógeno.²³

Clasificación

Al inicio de la emergencia epidemiológica por la enfermedad causada por SARS CoV-2, llamada COVID 19, fue necesario realizar una clasificación de los pacientes con dicha patología para ofrecer el mejor tratamiento y manejo.

- Etapa 1: Infección temprana.
Ocurre en los primeros 8 días es caracterizada por una carga viral alta en las secreciones rinofaríngeas.
El establecimiento temprano de la enfermedad o periodo de incubación se relaciona con síntomas leves no específicos (astenia, mialgias, malestar general, fiebre y tos seca). El diagnóstico en esta etapa incluye la determinación viral por medio de la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR) de muestras respiratorias, se debe complementar con imágenes de tórax, hemograma completo y pruebas de función hepática. El tratamiento es sintomático, el pronóstico es bueno y la recuperación es generalmente rápida.

- **Etapa 2: Inflamatoria pulmonar (moderada).**
Ocurre entre los días 7 a 10, se identifican dos momentos de importancia que es la afección pulmonar sin hipoxia (IIa) y la afección pulmonar con hipoxia (IIb).
En esta etapa los pacientes cursan con un cuadro compatible con neumonía viral, (tos, fiebre, hipoxia), tienen infiltrados bilaterales u opacidades en vidrio esmerilado, en los estudios auxiliares se evidencia linfopenia, elevación de transaminasas y en ocasiones procalcitonina baja, el resto de los marcadores inflamatorios pueden llegar a estar elevados. Es necesaria la hospitalización para un tratamiento con medidas generales y terapias antivirales disponibles. En los pacientes IIb que cursan con hipoxia y que requieren de apoyo con oxígeno suplementario es necesario el uso de corticoesteroides.
- **Etapa 3: Inflamación sistémica extrapulmonar.**
Es la más grave, se manifiesta como un síndrome de hiperinflamación sistémica, se elevan marcadores como IL-2, IL-6, IL-7, factor estimulante de colonias de granulocitos, proteína inflamatoria de macrófagos, factor de necrosis tumoral, proteína C reactiva, ferritina, dimero D, troponina y péptido natriurético tipo B.
El cuadro clínico puede incluir un síndrome hemofagocítico, choque, insuficiencia respiratoria, miocarditis y falla multiorgánica.
El tratamiento en esta fase es el apoyo con oxígeno suplementario, esteroides y el uso de inhibidores de la respuesta inflamatoria como Tocilizumab. El pronóstico es grave y la recuperación es pobre.²⁴

Manifestaciones clínicas:

Los síntomas de COVID 19 en niños son similares a los adultos, sin embargo, la frecuencia de estos es la que varía, pareciera que el COVID 19 suele ser más leve en niños que en adulto sin embargo se han notificado casos graves en niños.²⁵

La edad media de presentación son los 7 años, los síntomas encontrados con mayor frecuencia son la fiebre, los escalofríos y la tos.²⁶

En una serie de casos de Estados Unidos en niños menores de 19 años se identificó que la tos, fiebre y dificultad para respirar como triada se reportó en el 63% de los pacientes, mialgias en 10%, rinorrea en 7%, odinofagia en 13%, cefalea en 15%, dolor abdominal en 7%, diarrea en 14% y anosmia en 1%.²⁷

En los pacientes menores de un año, se encuentran algunos síntomas adicionales como es la dificultad para alimentarse, además de una fiebre sin foco identificado, los síntomas respiratorios pueden llegar a ser mínimos, incluso puede llegar a causar bronquiolitis.²⁸

De igual manera se han informado casos en los que COVID 19 se presenta con anomalías cardiovasculares (insuficiencia cardíaca, arritmias, miocarditis, pericarditis, shock cardiogénico, embolia pulmonar o incluso infarto agudo al miocardio).²⁹

La mayoría de los niños cursan con una enfermedad asintomática, leve o moderada teniendo recuperación en los primeros 14 días, sin embargo, se han notificado casos de enfermedad grave incluso de casos asociados a mortalidad.²⁷

La muerte relacionada con COVID 19 en niños y adolescentes es rara, en un análisis que involucró a 7 países (Francia, Alemania, Italia, España, Corea del Sur, Reino Unido y Estados Unidos), la muerte en niños menores de 19 años fue del 0.17 por cada 100,000 hasta febrero 2021.³⁰

Aún no está claro por qué COVID 19 parece ser menos común en los pacientes pediátricos, una de las teorías es que los niños tengan una respuesta inmunitaria menos intensa a la que tienen los adultos, otra de las posibilidades es que existe una interferencia viral en el tracto respiratorio de los niños pequeños que puede conducir a una carga viral menor, así como una exposición limitada y disminución de las pruebas que se realizan en niños como la tercera teoría.^{31,32,33}

Algunas condiciones médicas se han relacionado con un mayor riesgo de enfermedad grave en los niños:

- Condiciones genéticas.
- Condiciones neurológicas
- Condiciones metabólicas
- Cardiopatías congénitas
- Obesidad
- Diabetes
- Asma o enfermedades pulmonares crónicas
- Inmunosupresión
- Menores de 1 año.³⁴

Diagnóstico:

Sospecha clínica, cumplimiento de definición operacional de enfermedad respiratoria viral aguda.³⁵

Tipos de pruebas:

- NAAT (prueba de amplificación de ácido nucleico) con un ensayo de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) para detección de RNA de SARS CoV-2 del tracto respiratorio superior. El tipo de muestras son:

hisopados nasofaríngeos o hisopado de ambas fosas nasales, en pacientes hospitalizados se puede tomar la muestra del tracto respiratorio inferior (aspirado traqueal, lavado broncoalveolar) Tiene una sensibilidad y especificidad alta (95.2 y 98.9% respectivamente), con un rendimiento que depende del tipo y de la calidad de la muestra.³⁶

- Serología

Detección de anticuerpos.

Determina el diagnóstico de infección previa o al menos 3 a 4 semanas de duración, la prueba se realiza con una muestra de sangre. IgG se desarrolla 14 días después de la infección.

Aún es incierto si una prueba de anticuerpos positiva indica inmunidad contra futuras infecciones.³⁷

- Pruebas de antígenos

Diagnósticos de infección actual.

Muestra: hisopos nasofaríngeos o nasales.

Generalmente son menos sensibles que las pruebas de ácido nucleico, la sensibilidad máxima es dentro de los primeros 7 días del inicio de los síntomas. Sensibilidad del 56.2% y especificidad del 99.5%)³⁷

- Estudios de laboratorio complementarios:

Reactantes de fase aguda: PCR, ferritina, lactato deshidrogenasa elevada, dimero D, procalcitonina, tasa de sedimentación globular elevada.

Hemograma: leucocitosis, linfopenia, linfocitosis.

Pruebas de función hepática: aminotransferasas elevadas.

Tratamiento:

El manejo en general incluye:

- Uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos o acetaminofén para síntomas generales, dolor, malestar o fiebre en niños con COVID 19.³⁸
- No suspensión de fármacos de uso crónico como: medicamentos para asma, inhibidores de ECA y bloqueadores de los receptores de angiotensina, fármacos inmunosupresores o quimioterapia.

En los pacientes que requieren hospitalización:

- Incluir medidas generales mencionadas anteriormente.
- Soporte respiratorio, incluido oxígeno suplementario, soporte ventilatorio invasivo o no invasivo.
- Suministro de líquidos y electrolitos.
- Antibióticos empíricos de acuerdo a guías de neumonía adquirida en la comunidad o asociada a la atención de la salud.
- Es importante recalcar que las coinfecciones bacterianas son poco frecuentes.³⁹
- Uso de trombo profilaxis.⁴⁰
- Uso de corticoesteroides en caso requerir ventilación mecánica o aquellos que requieren oxígeno suplementario y tienen factores de riesgo para la progresión de la enfermedad, por 10 días. (0.15mg/kg máximo 6mg)⁴¹
- El uso de terapia antiviral para SARS CoV-2, de acuerdo a la guía multicéntrica sobre el uso de agentes antivirales para los niños con COVID 19 se recomienda considerarse caso por caso y preferiblemente en el contexto de un ensayo clínico. (Remdesivir Baricitinib, tocilizumab)⁴²

Complicaciones

La principal complicación en los pacientes pediátricos con COVID 19 es una afección rara pero grave, que se informó en Abril 2020 en Europa, se conoce como Síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico, la cual comparte características con la enfermedad de Kawasaki, el síndrome de choque por Kawasaki y el síndrome de choque tóxico, incluye fiebre persistente, hipotensión, síntomas gastrointestinales, erupción cutánea, miocarditis y hallazgos de laboratorio asociados con incremento de la inflamación.⁴³

Otra de las complicaciones es la persistencia de síntomas los cuales de manera frecuente incluyen fatiga, cefalea, trastornos del sueño, mialgias, artralgias, palpitaciones y anosmia / disgeusia persistente.⁴⁴

Vacunación:

Las vacunas para prevenir la infección por SARS CoV-2 es la medida más prometedora para frenar la pandemia de COVID 19, su aplicación inició de manera global en diciembre 2020.¹

El desarrollo de vacunas para SARS CoV y MERS CoV preparó el camino para un desarrollo rápido y eficaz de vacunas contra COVID 19. La principal diana antigénica en ambos desarrollos fue la proteína S, la cual también está presente en SARS CoV-2.^{45,46}

Las plataformas de producción de vacunas son diversas, hay algunas que tienen un enfoque tradicional como los virus inactivados o los virus vivos atenuados, (influenza, sarampión); otras plataformas de reciente uso son las que utilizan proteínas recombinantes (VPH) y algunas de vectores (ébola). La plataforma de vacunas de RNA y DNA nunca se había utilizado en una vacuna autorizada. (SARS CoV-2).⁴⁶

De acuerdo a la CDC en EUA se han autorizado 3 vacunas y solo una de ellas autorizada y se aplica a la población pediátrica mayor de 12 años las cuales son:

- BNT162b2 (vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19) está indicada para personas de 12 años o más.⁴⁷
- ARNm-1273 (vacuna Moderna COVID-19) está indicado para personas mayores de 18 años.
- Ad26.COVS.2 (vacuna Janssen COVID-19) está indicado para personas mayores de 18 años.¹⁶

Prevención

Las medidas preventivas son divididas en medidas de prevención personal y medidas de prevención en el ámbito hospitalario.

Las medidas de prevención personal: el primer lugar es el distanciamiento social, evitando multitudes y manteniendo una distancia de dos metros (6 pies) con las demás personas, utilizando en todo momento una mascarilla que cubra nariz y boca.⁴⁸

Otras medidas son recomendadas para reducir la transmisión de infecciones:

- Lavado de manos, desinfección con alcohol gel con una concentración al menos del 60%.¹⁶
- Higiene respiratoria (cubrirse al toser o estornudar)¹
- Evitar tocarse la cara o los ojos.
- Asegurar una ventilación de exteriores.
- Limpiar y desinfectar objetos y superficies que se tocan con frecuencia.⁴⁸

Las intervenciones para evitar o reducir la transmisión en el ámbito hospitalario incluye el control universal de la fuente (secreciones respiratorias), la identificación temprana y aislamiento de los pacientes con sospecha de la enfermedad y el equipo de protección personal apropiado.⁴⁹

El retiro del equipo de protección personal de manera no adecuada es el principal factor de riesgo para la auto inoculación del virus, y de cualquier otro patógeno intrahospitalario.⁵⁰

JUSTIFICACIÓN

El síndrome causado por SARS CoV 2 llamado COVID 19, es la última emergencia epidemiológica que se ha vivido en el mundo desde noviembre 2019.

Siendo una enfermedad con un espectro clínico amplio que tiene un gran potencial de gravedad y al ser desconocida para los médicos, fue necesario el inicio de estudios sobre las características de los pacientes para así conocer cuál es su comportamiento y posteriormente las mejores pautas terapéuticas.

En el mundo ya existen diversas series de casos que describen las características de los pacientes pediátricos, sin embargo, es necesario conocer cuales son las manifestaciones de la enfermedad en la población infantil mexicana y específicamente en la población de nuestro hospital, por lo que se realiza este estudio retrospectivo, el cual es el primero en el Estado de México.

El Hospital para el Niño de Toluca fue designado desde el mes de marzo en 2020 como el Hospital de referencia para atención de los pacientes pediátricos que cumplieron definición operacional para enfermedad respiratoria viral aguda o que fueran casos sospechosos o confirmados de COVID 19.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La COVID 19, llegó al mundo en 2019, alcanzando nuestro país en febrero del 2020, los antecedentes conocidos acerca de epidemias con virus relacionado estuvieron confinadas al continente asiático en 2003 y 2012.

Por lo tanto, nos encontramos frente a una nueva enfermedad con incógnitas en cuanto a la presentación, las manifestaciones y al manejo del paciente adulto y así mismo a la población pediátrica que hasta ese momento se consideraban pacientes de bajo riesgo.

Sin embargo, a lo largo del tiempo que ha durado esta pandemia por SARS CoV-2, nos hemos dado cuenta que la enfermedad tiene un espectro clínico amplio en el paciente pediátrico, que puede cursar desde la enfermedad asintomática hasta la severidad y la muerte.

Por lo anterior consideramos necesario conocer las características que se presenta en este grupo de pacientes, y de manera particular en la población mexicana, incluyendo a pacientes previamente sanos, como aquellos con diversas comorbilidades.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la experiencia de la COVID-19 en el primer año de pandemia y cuáles son las características demográficas, clínicas y paraclínicas que presentaron los pacientes positivos para SARS CoV-2 en el Hospital para el niño de Toluca, IMIEM?

OBJETIVOS

General:

- Describir características demográficas, las comorbilidades, características clínicas y paraclínicas de los pacientes con prueba positiva para SARS CoV2 hospitalizados durante marzo 2020 a marzo 2021.

Específicos

- Explicar características demográficas de los pacientes con prueba positiva para SARS CoV-2 hospitalizados durante marzo 2020 a marzo 2021.
- Identificar los síntomas que presentaron con mayor frecuencia de los pacientes con prueba positiva para SARS CoV-2 hospitalizados durante marzo 2020 a marzo 2021.
- Calcular el porcentaje de pacientes pediátricos que cumplen la definición operacional con prueba positiva para SARS CoV-2 hospitalizados durante marzo 2020 a marzo 2021.
- Especificar los estudios de laboratorio y gabinete al ingreso de los pacientes con prueba positiva para SARS CoV-2 hospitalizados durante marzo 2020 a marzo 2021.
- Describir el tratamiento administrado en los pacientes con prueba positiva para SARS CoV-2 hospitalizados durante marzo 2020 a marzo 2021.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio: Observacional descriptivo y retrospectivo

El estudio se llevó a cabo en las instalaciones del Hospital para el niño de Toluca por una residente de segundo año de la subespecialidad en Infectología Pediátrica con la finalidad de obtener el título de Infectología Pediátrica.

Se realizó registro de pacientes sospechosos o con prueba confirmatoria para SARS CoV-2 durante de las áreas designadas para pacientes COVID (piso de infectología escolares y la terapia intensiva) durante marzo 2020 a marzo 2021.

Criterios de inclusión: 22%

- Pacientes mayores de 1 mes hasta 15 años y 11 meses,
- Prueba positiva (RTq-PCR) para SARS CoV 2,
- Pacientes que hubieran sido diagnosticados en otras unidades hospitalarias pero referidos a nuestro hospital con prueba confirmatoria.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no contaban con prueba RTq-PCR
- Prueba negativa a pesar de cumplir definición operacional para enfermedad respiratoria viral aguda.

Criterios de eliminación:

- Alta voluntaria
- Expediente Incompleto.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Por ser un estudio descriptivo, retrospectivo, no se requiere de un tamaño mínimo de muestra, es una muestra a conveniencia.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó una base de datos en el programa estadístico SPSS 23.

Se utilizó estadística descriptiva.

Las variables cualitativas se presentaron mediante frecuencias y porcentajes.

Las variables cuantitativas mediante: media, mediana, desviación estándar, mínimos y máximos.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se trata de un estudio descriptivo y retrospectivo, a los pacientes se les identificó con un número por lo que no se comprometió la confidencialidad de los datos del paciente, ni se llevó a cabo ninguna maniobra con los sujetos; no se requirió de consentimiento informado.

Se realizó bajo las normas que se dictan en:

- La ley general de Salud en materia de investigación en México, (julio de 1984) y para seguridad de dicha investigación se mencionan los siguientes artículos capitulo único: Artículo 96 y 100.
- Reglamentos materia de investigación de la Ley General de Salud, artículo 17. Número 1.
- NOM 004 SSA-1 del expediente clínico.
- El consejo de organización internacional de ciencias médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud en 2002.

El estudio se sometió y se aprobó por el comité de ética e investigación del Hospital para el Niño, IMIEM.

VARIABLES

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	MEDICIÓN
Edad	Lapso de tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta el momento de referencia.	Años cumplidos del paciente	Cuantitativa continua	1 a 15 años.
Grupo etario	Varias personas que tienen la misma edad.	Clasificación por grupo de la población pediátrica.	Cualitativa ordinal	Lactante: 1 mes a 2 años. Preescolar: > 2 años a 6 años. Escolar: > 6 años a 12 años. Adolescente: > 12 años a 15 años y 11 meses.
Sexo	Fenotipo al nacimiento, definido en el periodo gestacional.	Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres.	Cualitativa nominal	Masculino Femenino
Lugar de residencia	Lugar en dónde reside el paciente actualmente	Perteneciente al Estado de Mexico o a otro estado de la república.	Cualitativa nominal	Estado de México Otros
Comorbilidades	Presencia de dos o más enfermedades al mismo tiempo en una persona.	Patologías crónicas asociadas que presente el paciente.	Cualitativa nominal	Neurológicas, Cardiológicas, Pulmonares, Hemato-oncológicas, Reumatológicas, Inmunológicas, Renales, Quirúrgicos, Desnutrición, Otras, Ninguna.
Contacto epidemiológico	Condición en la cual se tuvo interacción con una persona sugestiva o positiva para COVID 19.	Contacto con personas con sintomatología sugestiva o con resultado positivo en los últimos 7 días.	Cualitativa nominal	Si No
Cumple definición operacional	Primera definición operacional y segunda aprobada a partir del 25.08.20	El paciente cumple con los criterios establecidos como definición operacional de enfermedad respiratoria aguda viral.	Cualitativa nominal	Si No

Diagnóstico de ingreso	Proceso en el que se define una enfermedad por signos y síntomas.	El diagnóstico nosológico que se realizó al ingreso del paciente.	Cualitativa nominal	Neumonía, Gastroenteritis, Fiebre y neutropenia, Síndrome febril, Encefalitis, Otros.
Desenlace	Condición de egreso del paciente.	Resolución de la hospitalización del paciente	Cualitativa nominal	Alta Defunción.
Días de estancia	Lapso de tiempo desde el ingreso al servicio de urgencias hasta su egreso.	Cantidad de días de estancia intrahospitalaria	Cuantitativa discreta	Días
Días de oxígeno	Lapso de tiempo en el que se requirió uso de oxígeno suplementario.	Días completos con requerimiento de oxígeno ya sea ventilación mecánica, alto o bajo flujo.	Cuantitativa discreta	Días
Días de fiebre	Lapso de tiempo en el que el paciente curso con temperatura mayor a 38°C.	Días que el paciente presentó una temperatura > 38°C registrado en Histoclin	Cuantitativa discreta	Días
Inicio de síntomas	Lapso de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la llegada al hospital.	Tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el tiempo de atención.	Cualitativa ordinal	1 a 2 días, 3 a 5 días o > 5 días previo a su ingreso
Fiebre	Aumento de la temperatura corporal por encima de lo establecido	Temperatura > 38°C en los últimos 7 días.	Cualitativa nominal	35°C a 40°C
Cefalea / Irritabilidad	Dolor de cabeza o sensación de agitación.	Irritabilidad en < 2 años o cefalea en los últimos 7 días.	Cualitativa nominal	Si No
Tos	Sonido repentino, forzado y seco para liberar aire en vías respiratorias altas.	Presencia de tos seca en los últimos 7 días.	Cualitativa nominal	Si No
Artralgias	Dolor en las articulaciones.	Presencia de dolor en articulaciones en los últimos 7 días.	Cualitativa nominal	Si No
Mialgias	Dolor muscular	Dolor muscular en los últimos 7 días.	Cualitativa nominal	Si No

Disnea	Respiración difícil, dolorosa o deficiente.	Sensación de falta de aire en los últimos 7 días.	Cualitativa nominal	Si No
Odinofagia	Dolor en faringe	Dolor faríngeo en los últimos 7 días.	Cualitativa nominal	Si No
Rinorrea	Excreción excesiva de moco por la nariz.	Presencia de escurrimiento nasal hialino en los últimos 7 días.	Cualitativa nominal	Si No
Conjuntivitis	Inflamación de la conjuntiva	Presencia de ojo rojo en los últimos 7 días.	Cualitativa nominal	Si No
Dificultad respiratoria	Sensación subjetiva de falta de aire.	Presencia de tiraje intercostal, aleteo nasal, retracción xifoidea o quejido en los últimos 7 días.	Cualitativa nominal	Si No
Dolor abdominal	Sensación de dolor a nivel abdominal.	Presencia de dolor en los últimos 7 días.	Cualitativa nominal	Si No
Diarrea	Síntoma que consiste en deposiciones frecuentes y líquidas.	Evacuaciones disminuidas de consistencia en los últimos 7 días.	Cualitativa nominal	Si No
Vómito	Expulsión violenta de contenido alimentario.	Presencia de emesis en los últimos 7 días.	Cualitativa nominal	Si No
Saturación	Prueba que mide la cantidad de oxígeno que cargan los glóbulos rojos.	Porcentaje de saturación de oxígeno por medio de oximetría de pulso al ingreso.	Cuantitativa discreta	Si No
Temperatura	Nivel de calor de un sujeto.	Grados centígrados medidos con termómetro axilar digital al ingreso.	Cuantitativa continua	Si No
Exploración pulmonar	Valoración objetiva de la auscultación, palpación, percusión e inspección del tórax.	Presencia de disminución del murmullo vesicular, estertores, rudeza	Cualitativa nominal	Si No

		ventilatoria, sibilancias, otro o normal al ingreso.		
Estado de choque	Estado patológico agudo en que la sangre y la oxigenación al tejido es insuficiente.	Presencia de datos de choque al ingreso	Cualitativa nominal	Si No
Intubación		Requirió ventilación mecánica a su ingreso.	Cualitativa nominal	Si No
Hemoglobina	Proteína del interior de los glóbulos rojos que transporta oxígeno desde los pulmones a los tejidos y órganos del cuerpo.	Hemoglobina en la biometría hemática.	Cualitativa ordinal	Alta, baja o normal al ingreso.
Leucocitos	Células sanguíneas que son producidas por la médula ósea, responsables de las defensas del sistema inmune	Conteo total de leucocitos en la biometría hemática	Cualitativa ordinal	Leucocitosis, leucopenia o leucocitos normales al ingreso.
Neutrófilos	Los neutrófilos forman parte del conjunto de los glóbulos blancos.	Conteo total de neutrófilos en la biometría hemática	Cualitativa ordinal	Neutrofilia, neutropenia o neutrófilos normales al ingreso.
Linfocitos	Un linfocito es un tipo de glóbulo blanco que es parte del sistema inmune. Hay dos tipos principales de linfocitos: las células B y las células T.	Conteo total de linfocitos en la biometría hemática	Cualitativa ordinal	Linfocitosis, linfopenia o linfocitos normales al ingreso.
Plaquetas	Son células pequeñas que circulan en la sangre; participan en la formación de coágulos de sangre y en la reparación de vasos sanguíneos	Conteo total de plaquetas en la biometría hemática.	Cualitativa ordinal	Trombocitosis, trombocitopenia o plaquetas normales al ingreso.
PCR	La PCR es una proteína producida por el hígado. Se envía al torrente sanguíneo en respuesta a una inflamación	Proteína C reactiva al ingreso	Cualitativa ordinal	Elevada o normal
Tele de tórax	Examen de diagnóstico por rayos X.	Resultado de radiografía de tórax	Cualitativa nominal	Presencia de Infiltrado, consolidación, imagen de vidrio despulido, derrame pleural o normal en la radiografía de tórax al ingreso.
TAC de tórax	Una TC (tomografía computarizada) del tórax	Valoración de la tomografía de	Cualitativa ordinal	CORADS 1 CORADS 2

	es un método imagenológico que utiliza rayos X para crear imágenes trasversales del tórax	ingreso de acuerdo a la clasificación de CORADS		CORADS 3 CORADS 4 CORADS 5
Esteroides	Sustancia química orgánica de origen vegetal o animal que constituye la base de muchas hormonas y ácidos biliares y cuya función biológica es variada.	Uso de dexametasona o metilprednisona durante su estancia.	Cualitativa nominal	Si No
Antibiótico	sustancia química producida por un ser vivo o derivado sintético, que mata o impide el crecimiento de ciertas clases de microorganismos sensibles	Uso de antimicrobianos durante su estancia no relacionados a IAAS.	Cualitativa nominal	Si No
Anticoagulante	Medicamento que sirve para inhibir o retardar la coagulación de la sangre.	Uso de enoxaparina durante su estancia.	Cualitativa nominal	Si No
Aminas vasopresoras o inotrópicas	Fármaco que causa un aumento en la presión arterial.	Uso de algún tipo de amina vasopresora o inotrópica al ingreso del paciente.	Cualitativa nominal	Si No

RESULTADOS

Se realizó una base de datos con los registros de los expedientes de los pacientes que ingresaron al área COVID tanto al servicio de Infectología hospitalización y al servicio de terapia intensiva con una prueba positiva por hisopado naso faríngeo (RTq-PCR).

Se recibió un total de 440 pacientes de los cuales el 74% (327 pacientes) obtuvieron una prueba RTq-PCR negativa, el 26% (113 pacientes) obtuvieron una prueba RTq-PCR positiva, los cuales son los que se incluyeron en este estudio. Se obtuvo el resultado por medio del Laboratorio Estatal de Salud Pública del Estado de México o por el Laboratorio de Biología Molecular del Hospital para el niño Toluca IMIEM.

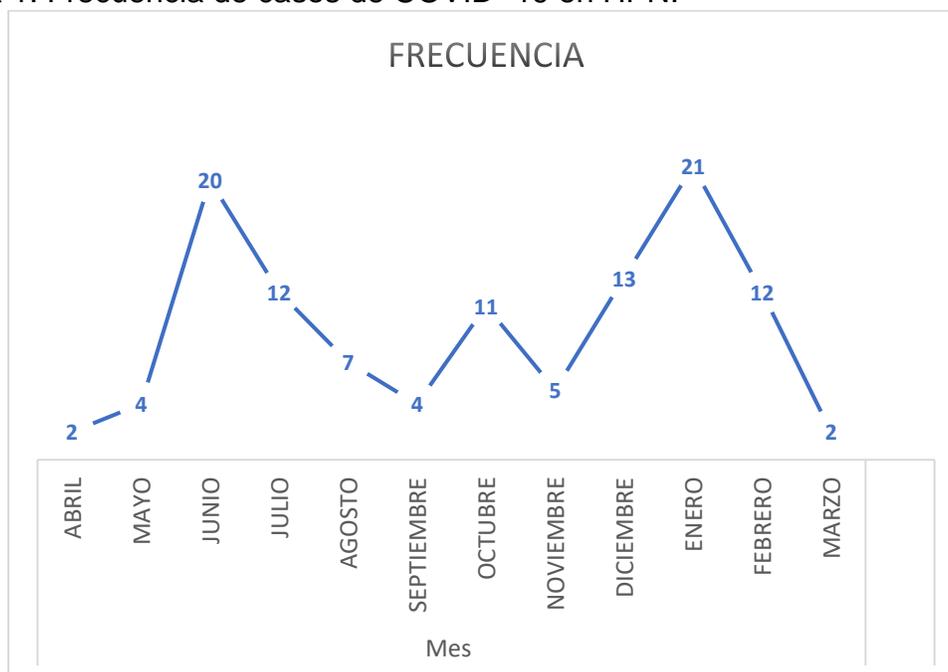
A continuación, se describen los resultados obtenidos:

El primer paciente con una prueba positiva se recibió en abril del 2020, posteriormente los meses en los cuales se recibieron la mayoría de los pacientes fueron enero 2021 y junio 2020.

La edad de los pacientes fue desde 1 mes hasta 16 años, con una media de 7.6 años y desviación estándar de 4.6 años.

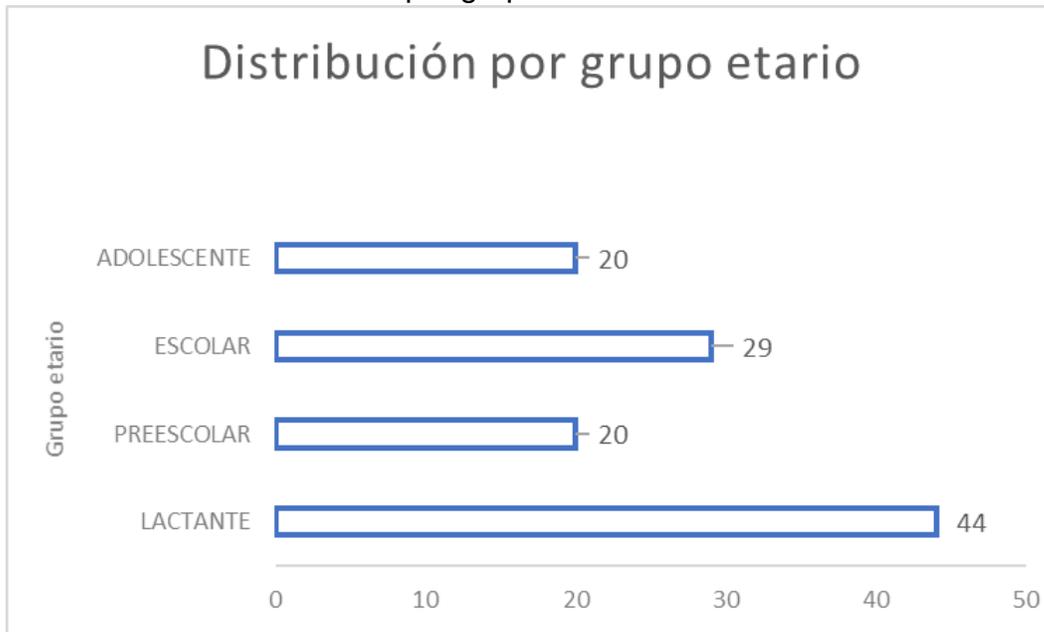
A continuación, se muestra la gráfica 1 en la cual se describe la distribución de los pacientes a lo largo de este año.

Gráfica 1. Frecuencia de casos de COVID -19 en HPN.



En cuanto al grupo etario, no se recibieron pacientes en la etapa neonatal debido a que otro hospital fue asignado como referencia para neonatos con COVID 19, se recibieron 44 pacientes (39%) en el periodo de lactante, 20 pacientes en etapa preescolar (18%), 29 pacientes (25%) en etapa escolar y 20 pacientes (18%) en la adolescencia.

Gráfica 2. Distribución de casos por grupo etario.



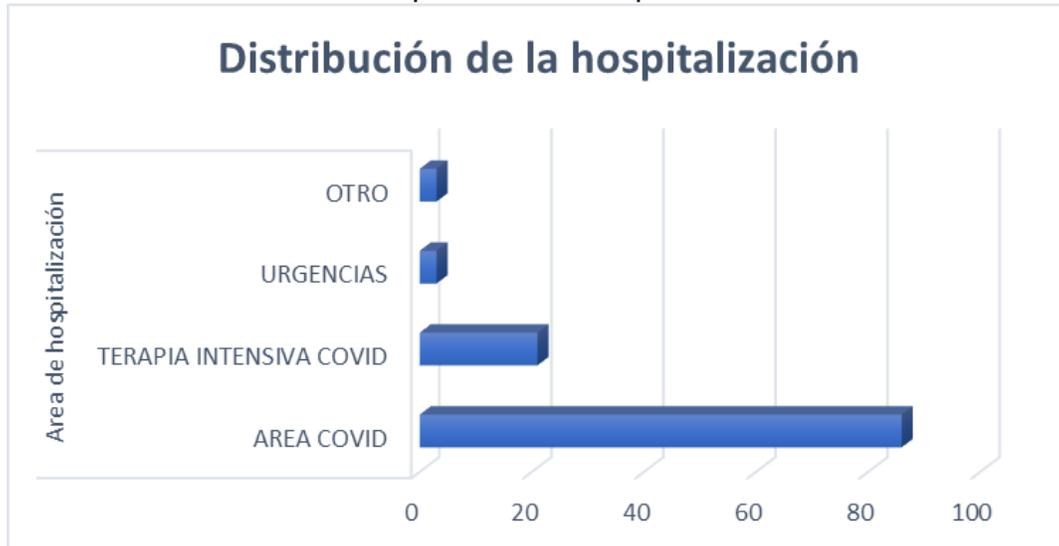
En cuanto al sexo el 62% (70 pacientes) pertenecen al sexo masculino y el 38% restante (43 pacientes) correspondieron al sexo femenino lo cual se demuestra en la gráfica 3.

Gráfica 3. Distribución de casos por sexo.



Las áreas de hospitalización designadas a la atención de los pacientes sospechosos y positivos a SARS CoV 2 los pacientes se distribuyeron de la siguiente manera: en área COVID ingresaron 86 pacientes (76%), a la terapia intensiva ingresaron 21 pacientes (19%), a urgencias ingresaron 3 pacientes (2.5%), en otro servicio 3 pacientes (2.5%).

Gráfica 4. Distribución de casos por área de hospitalización.



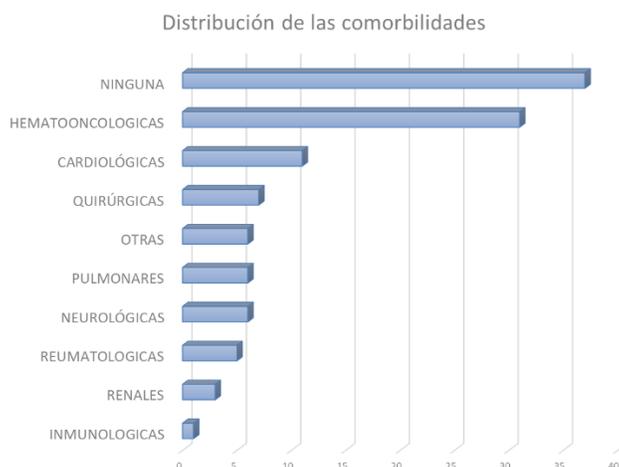
En la gráfica 5 se demuestra la distribución del desenlace de los pacientes, 95 pacientes (84%) se egresaron a domicilio por mejoría, 15 pacientes (13%) fallecieron durante su estancia, 3 pacientes (3%) se trasladaron a otra unidad hospitalaria.

Gráfica 5. Distribución de casos de acuerdo al desenlace.



En cuanto a las comorbilidades de los pacientes, la mayoría eran previamente sanos (37 pacientes), seguidos de las enfermedades hematooncológicas (31 pacientes), posteriormente alguna afección cardiológica (11 pacientes), comorbilidades quirúrgicas (7 pacientes), neurológicas, pulmonares y otras (6 pacientes cada una), comorbilidad reumatológica (5 pacientes), renales (3 pacientes) y por último alguna afección inmunológica (1 paciente) como se muestra en la gráfica 6.

Gráfica 6. Frecuencia de comorbilidades en pacientes con COVID-19



En cuanto al motivo de consulta y el diagnóstico infeccioso al ingreso; el principal motivo de consulta fue dificultad para respirar en un 40% (45 pacientes), seguido de fiebre en el 31% (35 pacientes), diarrea 5% (6 pacientes), crisis convulsivas 2% (2 pacientes), otros síntomas 22% (25 pacientes).

A su ingreso los diagnósticos infecciosos que se integraron fueron los siguientes: neumonía en 71 pacientes (63%), gastroenteritis en 11 pacientes (10%), fiebre y neutropenia en 6 pacientes (5%), síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico en 5 pacientes (5%), síndrome febril en 4 pacientes (4%), encefalitis 3 pacientes (2%), otros diagnósticos en 13 pacientes (11%).

El contacto epidemiológico se encontraba presente en 21 pacientes (19%), los 92 pacientes restantes (81%) negaron el haber estado en contacto con alguna persona sospechosa o positiva de COVID 19.

La definición operacional para enfermedad respiratoria viral aguda se cumplió en 63 pacientes (56%), no se cumplió en 50 pacientes (44%) sin embargo por otros síntomas se sospechó de COVID 19 por lo que se ingresaron al área de hospitalización correspondiente.

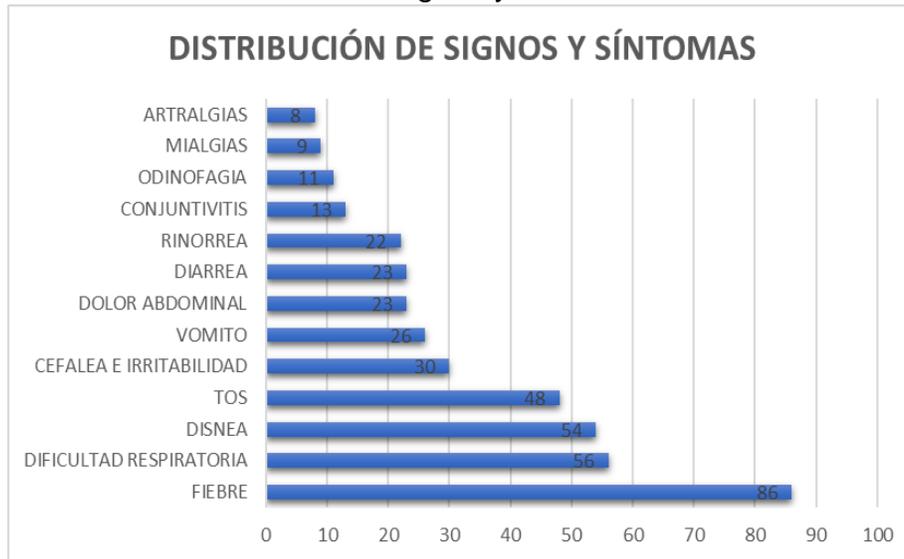
En cuanto a los signos y síntomas que presentaron los pacientes el principal fue fiebre en 86 pacientes (76%), 56 pacientes con dificultad respiratoria (50%), la

disnea estuvo presente en 54 pacientes (47%), tos en 48 pacientes (42%), cefalea o irritabilidad en los menores de 5 años presente en 30 pacientes (27%), el vómito en 26 pacientes (23%), el dolor abdominal y la diarrea en 23 pacientes cada uno (20%), la presencia de rinorrea en 22% (19%), la conjuntivitis en 13 pacientes (12%), odinofagia en 11 pacientes (10%), mialgias en 9 pacientes (8%), artralgias en 8 pacientes (7%); los cuales se presentan en la gráfica 7.

25 pacientes, es decir el 22% cumplen con la triada descrita en la literatura de pacientes adultos que es fiebre, tos y dificultad para respirar.

En cuanto a los estudios de gabinete se realizaron radiografías y tomografías como parte del abordaje de los pacientes sospechosos de COVID 19. Se realizaron radiografías de tórax en 70 pacientes (62%) y los hallazgos se describen en la gráfica 8.

Gráfica 7. Distribución de acuerdo a signos y síntomas.

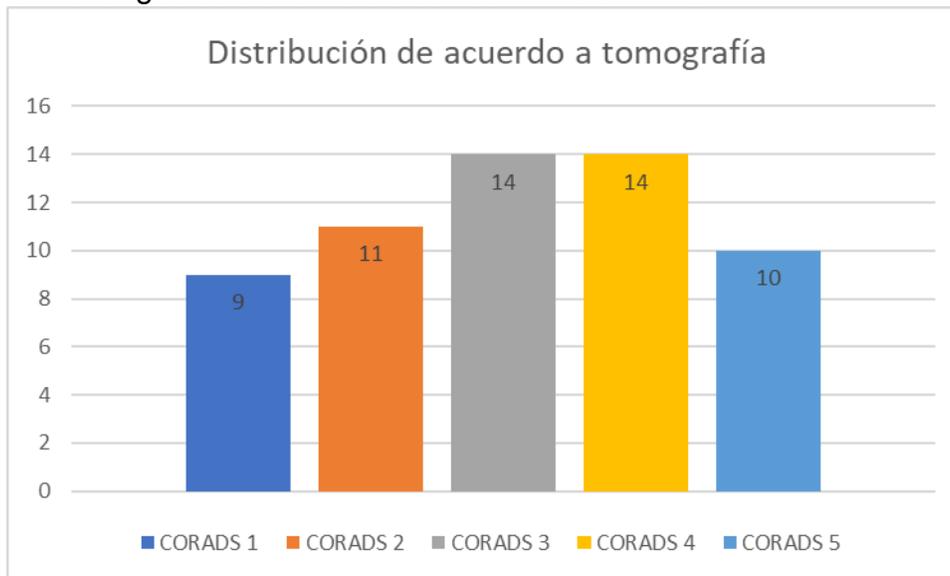


Gráfica 8. Hallazgos en la radiografía.



La tomografía de tórax se realizó en 58 pacientes (51%), los hallazgos se describen en la gráfica 9.

Gráfica 9. Hallazgos de acuerdo a clasificación CORADS.



En cuanto a los estudios de laboratorio se realizaron biimetría hemática, reactantes de fase aguda y otros estudios. Se describen los estudios a continuación.

1. Biimetría hemática: Los resultados obtenidos de las biimetrías hemáticas se muestran en la tabla 1 y la tabla 2

Tabla 1. Biometría hemática

Valor	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Leucocitos	300	191,400	11,677	18,721
Neutrófilos	4	97,614	7,266	10,746
Linfocitos	57	9,316	2,504	1,966
Plaquetas	4,000	689,000	266,126	169,727
Hemoglobina	1.8	19.5	11.6	2.92

Tabla 2. Hallazgos en biometría hemática

Valor		
Leucocitos	Leucocitosis 33%	Leucopenia 30%
Neutrófilos	Neutrofilia 30%	Neutropenia 24%
Linfocitos	Linfocitosis 5%	Linfopenia 43%
Hemoglobina	Policitemia 7%	Anemia 50%
Plaquetas	Plaquetosis 12%	Plaquetopenia 27%

2. Reactantes de fase aguda:

Dimero D se realizó en 49 pacientes, la proteína C reactiva se realizó en 52 pacientes (46%), el fibrinógeno se realizó en 44 pacientes (39%), la velocidad de sedimentación globular se realizó en 36 pacientes (32), la deshidrogenasa láctica se realizó en 62 pacientes (55%). Los resultados de los estudios reactantes de fase aguda se muestran en la tabla 3 y tabla 4.

Tabla 3. Reactantes de fase aguda.

Valor	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Dimero D	0.14	21.9	2.3	4.7
PCR	0	77	8.2	14.2
Fibrinógeno	20	784	312	187
VSG	3	54	24	15.5
DHL	105	4,279	511	716

Tabla 4. Hallazgos en reactantes de fase aguda.

Valor	Alterado	Normal
Dimero D	71%	29%
PCR	53%	47%
Fibrinógeno	20%	55%
VSG	58%	42%
DHL	37%	63%

3. Otros laboratorios:

Se realizaron pruebas de función hepática y un perfil de coagulación con los siguientes resultados: las bilirrubinas totales se realizaron en 65, AST se realizó en 82 pacientes, el recuento de albúmina se realizó en 94 pacientes, el perfil de coagulación se realizó en 84 pacientes. Los resultados se muestran en la tabla 5 y la tabla 6.

Tabla 5. Otros laboratorios

Valor	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Bilirrubinas totales	0.1	8.1	1.1	1.29
AST	8	1800	108	238
Albúmina	2	5	3.69	0.80
TP	10.8	75.5	14.9	7.2
TTPA	13.8	132	29	14.2
INR	0.85	6.43	1.2	0.62

Tabla 6. Hallazgos en otros laboratorios.

Valor	Alterados
Bilirrubinas totales	9%
AST	20%
Albúmina	8%
TP	23%
TTPA	35%
INR	35%

En cuanto a los signos vitales al ingreso de los pacientes se obtuvieron los siguientes resultados:

72 pacientes (64%) cursaban con taquicardia al momento del ingreso, 4 pacientes (4%) cursaban con bradicardia y los 37 pacientes restantes (32%) con una frecuencia cardiaca normal para su edad.

49 pacientes cursaban con taquipnea (43%), 8 pacientes (7%) con bradipnea y los 56 pacientes restantes (50%) con frecuencia respiratoria normal para su edad.

En cuanto a la temperatura registrada al ingreso, 25 pacientes (22%) ingresaron con fiebre, 17 pacientes (15%) con temperatura menor de 35°C al ingreso, y el resto con una temperatura normal para su edad (63%).

En la tensión arterial, 20 pacientes (18%) ingresaron con hipertensión, 21 pacientes (19%) con hipotensión; el resto (72 pacientes) con tensión arterial normal para la edad.

57 pacientes al ingreso presentaban desaturación (50%), el resto con saturación normal al ingreso y en cuanto a la exploración pulmonar 60 pacientes (53%) con alteración a la exploración teniendo en primer lugar la presencia de estertores, posteriormente disminución del murmullo vesicular, sibilancias y en menor frecuencia rudeza respiratoria; el resto de los pacientes (47%) con una exploración física sin alteraciones.

A su ingreso 28 pacientes (25%) se recibieron hemodinamicamente inestables al servicio de urgencias; el resto (75%) sin alteraciones.

Tabla 7. Signos vitales al ingreso

Valor	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Frecuencia cardiaca	68 lpm	201 lpm	126 lpm	27.6 lpm
Frecuencia respiratoria	12 rpm	74 rpm	30.8 rpm	10.7 rpm
Temperatura	33 °C	39.2 °C	36.8 °C	1.1 °C
Saturación	26 %	100 %	86 %	12.2 %

En cuanto al tratamiento que fue brindado a los pacientes positivos para SARS CoV 2 en cualquiera de las áreas designadas se describe a continuación:

El uso de antibióticos de inició fue necesario en 84 pacientes (74%), en los 29 pacientes restantes (26%) no se utilizó terapia antimicrobiana, el principal antibiótico que fue utilizado fueron las cefalosporinas de tercera generación en 49 pacientes (43%), seguidas de las cefalosporinas de cuarta generación en 14 pacientes (12%).

Se dio manejo con antiviral (oseltamivir) en solo 6 pacientes (5%), el resto se mantuvo sin el mismo.

El uso de antipiréticos (paracetamol, ibuprofeno y metamizol) fue necesario en 91 pacientes (80%). El uso de anticoagulación con heparina de bajo peso molecular (Enoxaparina) fue necesario en 25 pacientes (22%).

Los esteroides fueron utilizados en dos presentaciones (dexametasona o metilprednisona ambas a dosis equivalentes), dexametasona fue utilizada en 19

pacientes (17%), metilprednisona fue utilizada en 16 pacientes (14%), los 78 pacientes restantes no requirieron de esteroide para el tratamiento.

El uso de aminos vasopresoras o inotrópicas fue necesario en 31 pacientes a lo largo de su estancia (27%), el resto se mantuvo sin las mismas. En cuanto a la intubación orotraqueal se otorgó a 33 pacientes (29%), el resto se mantuvo con oxígeno suplementario por medio de medidas no invasivas o incluso sin el mismo.

En cuanto a el tiempo de hospitalización se describen en la tabla 8.

Tabla 8. Factores de acuerdo a estancia intrahospitalaria.

Valor	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Días de estancia intrahospitalaria	1 día	53 días	11.3 días	10.7 días
Días de estancia con fiebre	0	18 días	2.4 días	2.8 días
Días de estancia con oxígeno	0	48 días	7.2 días	10 días
Días de estancia con aminos exógenas	1 día	29 días	6 días	6 días.

ANÁLISIS

Los resultados que se obtuvieron en este estudio reflejan las características de los pacientes con infección por SARS CoV-2 que fueron hospitalizados en el primer año de la pandemia en el Hospital para el niño en Toluca, Estado de México.

A continuación, se presenta una tabla comparando nuestros resultados con las principales series a nivel mundial.

	HPN N=113	CDC (EUA) ²⁷ N= 51	SR (Italia, EUA, China) ²⁵ N= 7,480	MA. (UK) ⁵¹ N= 18 estudios	Cohorte (Europa) ⁵²	NY ⁵³ N=50	SR (China y Canadá) ²⁶ N= 10,251
Edad media	7.6 años	--	7.6 años	--	5	9 leve 14 grave	7
Comorbilidad	68%	14%	22%	--	62%	61-89%	27.1%
Patología respiratoria	5%	18%	Primer lugar	--	5%	10-22%	--
Triada	22%	68%	--	40-60%	--	--	--
Fiebre	76%	46%	51.6%	50%	--	80%	63%
Estancia	11.3 días	--	11.2 días	--	--	--	--
UTIP	19%	0.4 – 0.7%	2%	--	8%	--	22.9%
Mortalidad	13%	0.1%	0.08%	--	--	2%	11%
Linfopenia	49%	---	13%	--	--	72%	--
PCR elevada	53%	--	31.1%	--	--	--	54.2%
Antibióticos	74%	--	23%	--	--	--	32.2%
Esteroide	17%	--	5.8%	--	--	--	24.9%

Otros tx	5% (Oselta mivir)	--	--	--	--	30% (hidroxi - cloroqui na)	--
Anormalidades Rx	79%	--	48%	--	52%	69%	44%

De acuerdo al reporte de casos de los CDC de enero a mayo 2020 se reporta que la incidencia acumulada de pacientes menores de 9 años fue de 51.1 y de mayores de 10 hasta los 19 años fue de 117.3, teniendo 14% de pacientes con comorbilidades previas, con un 16-18% de patología pulmonar previa a comparación del 5% que reportamos en nuestros pacientes teniendo en cuenta que la principal comorbilidad de nuestros pacientes fueron hemato- oncológicas.²⁷

El principal diagnóstico infectológico de ingreso fue la Neumonía adquirida en la comunidad en 71 pacientes que equivalen al 62.8% de los casos, llamando la atención que solo el 56% cumplió la definición operacional de COVID-19 en donde se incluyen los 3 principales síntomas de fiebre, tos y dificultad respiratoria, los cuales forman parte esencial del cuadro clínico de una neumonía, llamando la atención la discrepancia de estos dos diagnósticos, por lo que el reto actual será lograr diferenciar clínicamente de forma adecuada los cuadros respiratorios que solíamos observar prepandemia con los cuadros asociados a SARS CoV-2.

El ingreso a la unidad de terapia intensiva se reportó del 0.4 al 0.7% de los pacientes, mientras que la mortalidad se mantuvo en 0.1% a comparación con el 19% de ingreso a terapia intensiva y el 13% de muertes que nosotros reportamos.²⁷ Lo cual tiene como probable explicación un porcentaje más alto de pacientes con comorbilidades en nuestro estudio, que predisponen a formas graves de la enfermedad, esto asociado a que nos encontramos en una población de nivel socioeconómico medio-bajo donde el acceso a la atención de la salud se vió limitado por la conversión hospitalaria de múltiples sedes; dificultando el control de niño sano que pudiera haber beneficiado a una detección oportuna de casos y necesidad de ingreso hospitalario. Además, es importante recalcar que en nuestro estudio solo incluimos a pacientes con criterios de hospitalización, que tan solo esto implica mayor severidad de la enfermedad y mayor probabilidad de defunción, lo que refleja que nuestra letalidad al no incluir la totalidad de los pacientes (ambulatorios y hospitalizados) sea mayor.

El incremento en nuestra mortalidad a comparación de lo reportado en el estudio de Iliara Liguoro et al, publicado en mayo 2020, puede explicarse por ese porcentaje importante de pacientes hemato-oncológicos los cuales cursan con una deficiencia en la respuesta inmunológica tanto humoral como celular.

En cuanto a los estudios de laboratorio encontró linfopenia en 13% y nosotros la encontramos en el 49%, si bien se ha reportado que este marcador es un predictor de gravedad se contradice al encontrar que en nuestra población encontramos linfopenia en el 49% tenemos una letalidad del 13% y en otras series como la de NY con linfopenia del 72% su letalidad solo sea del 2%.⁵³

En cuanto al tratamiento las series reportadas, hasta el momento documentaron aproximadamente entre el 20 y 30%^{26,28} de uso de antimicrobianos, esto siendo notablemente menor al uso dentro de nuestra institución, si bien se ha establecido que la coinfección bacteriana es de menos del 5% de los casos, llama la atención la gran cantidad de casos a los que se les administró el antibiótico, si bien dentro del hospital contamos con una guía de práctica clínica para neumonía adquirida en la comunidad, estos resultados nos obligan a continuar con la capacitación continua de esta guía, para que así todos los médicos que están en contacto con este tipo de pacientes realicen un uso adecuado de antimicrobianos y así evitar las resistencias bacterianas, las cuales son actualmente una amenaza a nivel mundial.

El uso de esteroides se dio en 5.8% de los pacientes mientras que nosotros lo dimos en 17% con dexametasona y 14% con metilprednisona.²⁵ si bien el porcentaje de uso de esteroide fue mayor que en el estudio, este se utilizó en algunas ocasiones en dosis menor a la recomendada o con una duración corta, o con otros fines como lo fue la desinflamación de la vía aérea previo a la extubación de los pacientes, por lo que se tendrá que trabajar en guías que normalicen el uso de esteroide, ya que existe suficiente literatura que abala el inicio temprano del mismo en pacientes que requieren algún tipo de soporte con oxígeno.

El dolor abdominal y la diarrea que fueron síntomas predominantes en nuestros pacientes hasta en un 20%, mientras que el metaanálisis realizado por Russel M Viner et al⁵¹, se encontraron solamente en un 10% en este estudio, aún no se ha explicado por qué el virus puede tener predilección por el sistema gastrointestinal en algunos pacientes, sin embargo, algunos estudios refieren que la presencia de síntomas gastrointestinales como vómito o diarrea pueden relacionarse con enfermedad avanzada lo cual podría ser una explicación a nuestro porcentaje de mortalidad, teniendo en cuenta que una gran cantidad de pacientes acudieron con sintomatología intestinal, sin embargo, aún se tendrán que revisar más estudios que confirmen esta teoría.

En otro estudio multicéntrico de cohorte en niños y adolescentes de Europa publicado en Junio 2020⁵² con un porcentaje similar de comorbilidades se reporta en un 8% la admisión a terapia intensiva a comparación de nuestro estudio en un 19% lo cual podría explicarse a que probablemente cuenten con una mejor infraestructura del sistema de salud, y permita una detección y un tratamiento oportuno en estos pacientes; si bien en este estudio se utilizaron hidroxiclороquina,

remdesivir, lopinavir-ritonavir como tratamiento, la literatura actual no ha justificado su beneficio total en pacientes pediátricos.

En cuanto al oseltamivir el cual se utilizó en el 5% de nuestros pacientes, se justifica a que la presentación clínica de ambas una enfermedad tipo influenza y la COVID-19 son prácticamente indistinguibles en la práctica clínica en pacientes pediátricos, por lo que en la temporada de influenza puede beneficiar su uso empírico previo resultado de una PCR viral.

En otra revisión sistemática realizada por China y Canadá publicada en febrero 2021 en la cual se incluyen 129 estudios con un total de 10,251 niños, de múltiples etnias, comparando diferentes poblaciones tanto a nivel de razas como ingreso económico (de acuerdo al Banco Mundial), los hallazgos más importantes fue que se pudo hacer realizar una comparación entre grupos de alto, medio y bajo ingreso, encontrando características similares tanto clínicas como demográficas; sin embargo, llama la atención que en países de bajo ingreso económico la mortalidad se duplica en comparación con los países de altos ingresos, pese a que estos últimos hay un mayor ingreso a terapia intensiva: lo cual refleja la desigualdad de acceso a salud que hay a nivel mundial. ²⁶

Este último estudio tiene datos similares a los que nosotros reportamos en la población del Hospital para el niño de Toluca, esto explicado gracias a que dividen a los pacientes de acuerdo a los recursos del país del cual proceden, situando nuestros datos en comparación con países en vías de desarrollo.

CONCLUSIONES

Se trata del primer estudio descriptivo en población pediátrica que se realiza en el Estado de México para los pacientes que cursan con la COVID-19 y que requieren hospitalización.

Las afluencias más altas de pacientes se presentan en paralelo con lo presentado en los reportes oficiales.

En cuanto a las características demográficas coincidimos en lo reportado con población anglosajona o de América del Norte, con media de presentación en edad escolar y predominio de sexo masculino.

La comparación de las características clínicas con la población adulta o con otras series de casos nos demuestra que la tríada conocida como fiebre, tos y dificultad respiratoria se presenta en un bajo porcentaje en nuestra población, no así los síntomas aislados, teniendo a fiebre y tos en los porcentajes similares a los reportados en la literatura. De igual manera consideramos importante el hecho que la definición operacional que se utilizó por parte de la Secretaría de Salud y el programa de vigilancia epidemiológica no se cumple en la mayoría de nuestros pacientes positivos, porque será necesario valorar su cambio o su ajuste para población pediátrica en estudios a futuro.

La gran diferencia radica en el porcentaje de población que cursó con enfermedad grave requiriendo manejo en terapia intensiva, así como la mortalidad que ha sido la más alta a comparación de la literatura analizada.

Si bien, nuestra población cursó con mayor porcentaje de comorbilidades a comparación de otras series lo cual puede ser un factor contribuyente a estos desenlaces, también debe considerarse la diferencia de tratamientos establecidos, utilizando un porcentaje bajo de glucocorticoides a pesar de requerir manejo con oxígeno suplementario, o ventilación mecánica.

Consideramos que una necesidad en nuestro hospital para los pacientes pediátricos es el presentar un protocolo de uso de bloqueadores inflamatorios, los cuales están aprobados en población adulta, y considerar el uso en pacientes graves.

Se espera que posterior al inicio de la vacunación en mayores de 12 años, el porcentaje de pacientes adolescentes disminuya considerablemente ya que los estudios de fase 3 han arrojado buenos resultados y lo que se ha observado en otras partes del mundo en la cual ya se aplica ha tenido un impacto favorable en este grupo etario.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization (2020). Novel coronavirus 2019. Recuperado de: <https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. Mendez- Dominguez N, et. Al (2020). Demographic and Health Indicators in Correlation to Interstate Variability of Incidence, Confirmation, Hospitalization, and Lethality in Mexico: Preliminary Analysis from Imported and Community Acquired Cases during COVID-19 Outbreak. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 17, 4281; doi:10.3390/ijerph17124281.
3. P. Havers F. et al (2020). Seroprevalence of Antibodies to SARS-CoV-2 in 10 Sites in the United States, March 23-May 12, 2020. *JAMA Internal Medicine*, 180(12):1576-1586. doi:10.1001/jamainternmed.2020.4130
4. Klompas M. et al. (2020). Airborne Transmission of SARS-CoV-2 Theoretical Considerations and Available Evidence. *JAMA*, 324 (5). doi:10.1001/jama.2020.12458
5. Weillie C. et. Al (2020). Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity, *Emerging Microbes & Infections*, 9:1, 469-473, doi: 10.1080/22221751.2020.1732837
6. Center for Disease Control and Prevention (2021) Transmisión del SARS-CoV-2 en escuelas K-12 y programas de educación y cuidado infantil. Recuperado de: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/more/science-and-research/transmission_k_12_schools.html
7. Center for Disease Control and Prevention (2021) Tendencias demográficas de casos de COVID-19 y muertes en los EE. UU. Informadas a los CDC. Recuperado de: www.cdc.gov/covid-data-tracker/index.html#demographics.
8. David A. Siegel et. Al (2021) Trends in COVID-19 Cases, Emergency Department Visits, and Hospital Admissions Among Children and Adolescents Aged 0–17 Years — United States, August 2020–August 2021. *US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention MMWR* 70 (36)
9. Susan R. Weiss. Et. Al (2005) Coronavirus Pathogenesis and the Emerging Pathogen Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 69 (635-664). doi:10.1128/MMBR.69.4.635–664.2005
10. Qiang X. L. et. Al (2020). Using the Spike protein feature to predict infection risk and monitor the evolutionary dynamic of coronavirus. *Infectious Diseases of Poverty* 9:33. Doi: <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00649-8>
11. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses (2020) The species Severe acute respiratory syndrome related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology* 5(536-544) doi: <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
12. L. Enjuanes et al. (1995). Development of protection against Coronavirus induced diseases. *Corona- and Related Viruses*. New York.

13. S. Masters P. et. Al (1995) Genetic and molecular biological analysis of protein-protein interactions in coronavirus assembly. *Corona- and Related Viruses*. New York.
14. Y. L. Siu (2008) The M, E, and N Structural Proteins of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Are Required for Efficient Assembly, Trafficking, and Release of Virus-Like Particles. *Journal of Virology*. 82(22) doi: 10.1128/JVI.01052-08
15. Alvarado Amador I. et. Al (2020) Etiología y fisiopatología del SARS-CoV-2. *Rev Latin Infect Pediatr* 33 (s1): s5-s9. Doi: <https://dx.doi.org/10.35366/96667>
16. Center for Disease Control and Prevention (2021). Coronavirus /2019 n-CoV. Recuperado de: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>
17. Lirong Z. et. Al (2020). SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *The New England Journal of Medicine*. Doi: 10.1056/NEJMc2001737
18. D. Mack C. et. Al (2021) SARS-CoV-2 Transmission Risk Among National Basketball Association Players, Staff, and Vendors Exposed to Individuals With Positive Test Results After COVID-19 Recovery During the 2020 Regular and Postseason. *JAMA Intern Med.*;181(7):960-966. doi:10.1001/jamainternmed.2021.2114
19. F. Fung H. et. Al. (2021). The household secondary attack rate of SARS-CoV-2: A rapid review. *Clin Infect Dis*. 73(2) doi: 10.1093 / cid / ciaa1558.
20. Wang D. et al. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. Doi: 10.1001/jama.2020.1585
21. Wilson E. et. Al (2020). Multiple COVID-19 Clusters on a University Campus - North Carolina, August 2020. *US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention MMWR* 69 (39)
22. Hoffmann M. et. Al (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 181, 271–280. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
23. Nikolich-Zugich J. (2020). SARS-CoV-2 and COVID-19 in older adults: what we may expect regarding pathogenesis, immune responses, and outcomes. *GeroScience* 42: 505-514. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11357-020-00186-0>
24. Hasan K. et. Al (2020). COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. *International Society for Heart and Lung Transplantation*. 1053-2498. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>
25. Liguoro I. et. Al (2020). SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *European Journal of Pediatrics*. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03684-7>
26. Irfan O. et. Al (2021). Clinical characteristics, treatment and outcomes of paediatric COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*;106:440–448. doi:10.1136/archdischild-2020-321385

27. Stokes E. et. Al (2020). Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020. *US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention MMWR* 69 (24)
28. Vanhems P. et. Al (2020). Comparison of the Clinical Features of SARS-CoV-2, Other Coronavirus and Influenza Infections in Infants Less Than 1-Year-Old. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 39(7). doi: 10.1097 / INF.0000000000002705.
29. Boehmer T. et. Al (2021). Association Between COVID-19 and Myocarditis Using Hospital-Based Administrative Data — United States, March 2020–January 2021. *US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention MMWR* 70 (35).
30. Bhopal S. et. Al (2021). Children and young people remain at low risk of COVID-19 mortality. www.thelancet.com/child-adolescent Vol 5. Doi: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00066-3](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00066-3)
31. Yonker L. et. Al (2020). Lessons unfolding from pediatric cases of COVID-19 disease caused by SARS-CoV-2 infection. *Pediatric Pulmonology*.;55:1085–1086. Doi: 10.1002/ppul.24748.
32. Bunyavanich S. et Al. (2020). Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults. *JAMA*. doi:10.1001/jama.2020.8707
33. Hyde Z. (2021). Difference in SARS-CoV-2 attack rate between children and adults may reflect bias. *Clin Infect Dis* . 26(183). doi: 10.1093/cid/ciab183.
34. Bixler. D. et. Al (2020) SARS-CoV-2–Associated Deaths Among Persons Aged <21 Years — United States, February 12–July 31, 2020. *US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention MMWR* 69 (37)
35. Dirección general de epidemiología. Secretaría de Salud México (2021). Lineamiento estandarizado para la vigilancia epidemiológica y por laboratorio de la enfermedad respiratoria viral. Recuperado de: [Secretaría de Salud | Gobierno | gob.mx \(www.gob.mx\)](http://Secretaría de Salud | Gobierno | gob.mx (www.gob.mx))
36. Infectious Diseases Society of America (2020) Guidelines on the Diagnosis of COVID-19. Recuperado de: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-diagnostics/>
37. Onoda M. et. Al (2020) Pruebas diagnósticas de laboratorio de COVID-19. *Asociación Española de Pediatría de atención primaria*.
38. Singh Chandan J. et. Al (2021). Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Susceptibility to COVID-19. *Arthritis & Rheumatology* 72 (5) doi: 10.1002/art.41593
39. M. Rawson T. et. Al. (2020). Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Diss*. 71 (9) doi: 10.1093 / cid / ciaa530.
40. A. Goldenberg N. et. Al (2020) Consensus-based clinical recommendations and research priorities for anticoagulant thromboprophylaxis in children hospitalized for COVID-19–related illness. *J Thromb Haemost*. 18(3099–3105) doi: 10.1111/jth.15073

41. WHO Solidarity Trial Consortium (2021) Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *New England Journal of Medicine* 384 (6). Doi: 10.1056/NEJMoa2023184
42. Chiotos K. et. Al (2020) Multicenter Interim Guidance on Use of Antivirals for Children with Coronavirus Disease 2019/Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 10(1): 34-38. Doi: 10.1093/jpids/piaa115
43. Riphangen S. et. Al (2020). Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *The Lancet*. Vol 395. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1)
44. Molteni E. et. Al (2021). Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2. *Lancet Child Adolesc Health* 6 (708-18). Doi: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00198-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00198-X).
45. Martin J. et al (2008) A SARS DNA vaccine induces neutralizing antibody and cellular immune responses in healthy adults in a Phase I clinical trial. *Vaccine* (26) doi: 10.1016/j.vaccine.2008.09.026
46. Krammer F. (2020). SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature* 586. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2798-3>
47. Frenk R. Jr et. Al (2021). Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *New England Journal of Medicine* 385 (3) doi: 10.1056/NEJMoa2107456.
48. Honein M. et. Al (2020) Summary of Guidance for Public Health Strategies to Address High Levels of Community Transmission of SARS-CoV-2 and Related Deaths, December 2020. *US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention MMWR* 69 (49)
49. Center for Disease Control and Prevention (2021). Coronavirus /2019 n-CoV. Recuperado de: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/infection-control.html>
50. Okamoto K. et. Al (2019) Impact of doffing errors on healthcare worker self-contamination when caring for patients on contact precautions. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 40, (559–565) doi:10.1017/ice.2019.33
51. Viner R. et. Al (2020). Systematic review of reviews of symptoms and signs of COVID-19 in children and adolescents. *Arch Dis Child* 0: (1–6). doi:10.1136/archdischild-2020-320972
52. Göttinger F. et. Al (2020). COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 4: 653–61. Doi: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30177-2](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30177-2).
53. Zachariah P. et. Al. (2020). Epidemiology, Clinical Features, and Disease Severity in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Children’s Hospital in New York City, New York. *JAMA Pediatr.* 174 (10) doi:10.1001/jamapediatrics.2020.2430