



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD. HOSPITAL
DE PEDIATRÍA**

**“Perfil clínico-epidemiológico de la infección por
SARS-CoV-2 en pacientes pediátricos hospitalizados
en la UMAE Hospital de Pediatría CMNO IMSS del 1
de marzo 2020 al 30 de septiembre de 2021”**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD
EN:
INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:
BENIGNO ALBERTO JIMÉNEZ HUERTA**

**DIRECTORA DE TESIS
MARTHA MARCELA ESPINOZA OLIVA**

GUADALAJARA, JALISCO, 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.

ALUMNO

Dr. Benigno Alberto Jiménez Huerta

Residente de segundo año infectología pediátrica
UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO
Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia.
CP 44340, Guadalajara, Jalisco.
Matricula: 98230223. C.P. 11560950
Teléfono: 55 4067 7383
Correo electrónico: albertojimenezh@hotmail.com

INVESTIGADOR RESPONSABLE

Dra. Martha Marcela Espinoza Oliva

MNF Infectóloga Pediatra
UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO
Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia.
CP 44340, Guadalajara, Jalisco.
Matrícula: 10470069
Teléfono: 33 3190 4556
Correo: espinozamarcela@hotmail.com

INVESTIGADORES ASOCIADOS

Dr. Héctor Hernán Ruiz Gutiérrez

MNF Neumólogo Pediatra.
UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO
Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia.
CP 44340, Guadalajara, Jalisco.
Matrícula: 9296042
Teléfono: 33 1298 2605
Correo: hruizgdr@yahoo.com.mx

Dra. Silvia Jiménez Sánchez

MNF Epidemióloga. Jefatura de la División de Epidemiología Hospitalaria

UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO

Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia.

CP 44340, Guadalajara, Jalisco.

Matrícula: 8532917

Teléfono: 33 3617 0060

Correo: silvia.jimenezs@imss.gob.com.mx

ASESOR METODOLOGICO

Dra. Rosa Ortega Cortés

Médico pediatra. Doctorado en Ciencias Médicas, jefa de Enseñanza de la UMAE

Hospital de Pediatría. CMNO. IMSS

Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia.

CP 44340, Guadalajara, Jalisco.

Matrícula: 9951873

Teléfono 36170060 ext. 32723

Correo: rosa.ortegac@imss-gob.mx

ABREVIATURAS, SIGLAS Y ACRÓNIMOS

UMAE CMNO Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional de Occidente

OMS Organización mundial de la salud

SARS Síndrome respiratorio agudo grave

SARS-CoV-2 Coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo

MERS Síndrome respiratorio de Oriente Medio

COVID-19 Enfermedad por coronavirus

PIMS Síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico

CDC Centro para el Control de Enfermedades

CIBO Centro de Investigación Biomédica de Occidente IMSS Jalisco

FDA Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América

IRAG Infección respiratoria aguda grave

UTIP Unidad de terapia intensiva pediátrica

IVRB Infección de vías respiratorias bajas

RM Resonancia magnética

TAC Tomografía axial computarizada

OPS Organización Panamericana de la Salud

RT-PCR Reacción en cadena de polimerasa transcriptasa reversa

INDRE Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológico

VSG Velocidad de sedimentación globular

DD Dímero D

PCR Proteína C reactiva

BGN Bacilos Gram negativos

RN Recién nacido

LPVr Lopinavir/ritonavir

IL Interleucina

DHL Deshidrogenasa láctica

BH Biometría Hemática

IV Intravenoso

VM Ventilación mecánica

DGE Dirección General de Epidemiología

UNAM Universidad Nacional Autónoma de México

INDICE

I.	Resumen estructurado	7
II.	Marco teórico y Antecedentes	10
III.	Justificación	41
IV	Planteamiento del problema	42
V.	Objetivos	42
VI.	Material y métodos	43
	A) Tipo y diseño	43
	B) Universo de estudio	43
	C) Criterios de selección	43
	D) Definición operacional de variables	44
	E) Operacionalización de variables	44
	F) Desarrollo de estudio	47
VII.	Aspectos éticos	47
VIII.	Recursos, financiamiento y factibilidad	48
IX.	Resultados	49

X	Discusión	64
XI	Conclusiones	66
XII	Referencias bibliográficas	67
XIII	Anexos	
	1 Hoja de recolección de datos	73
	2 Carta de dispensa del consentimiento informado	75
	3 Carta de confidencialidad	76

I. RESUMEN ESTRUCTURADO

“Perfil clínico-epidemiológico de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes pediátricos hospitalizados en la UMAE Hospital de Pediatría CMNO IMSS del 1 de marzo 2020 al 30 de septiembre de 2021”

Antecedentes En diciembre de 2019 se describió en Wuhan, China una serie de casos de neumonía de etiología desconocida, teniendo como origen un mercado donde se comercializaban animales exóticos y mariscos para consumo humano; logrando identificar al agente causal a SARS-CoV-2. Se transmite principalmente por gotas y contacto directo. Al 19 de septiembre de 2021, se contabilizaron 228, 414,861 casos y 4, 689,834 defunciones según la Universidad Johns Hopkins y en nuestro país a la misma fecha se han confirmado 3, 564,694 casos totales y 271,303 defunciones por esta enfermedad. El estudio del genoma y las proteínas de los otros coronavirus con los que comparte gran porcentaje de identidad se ha desarrollado gracias a investigaciones realizadas con SARS-CoV y MERS-CoV. COVID-19 en la edad pediátrica difiere de los adultos, habiéndose reportado casos desde la etapa neonatal hasta la adolescencia. El cuadro clínico es menos grave, comparado con lo descrito en adultos, sin embargo, algunos pueden evolucionar y requerir cuidados intensivos. La infección por SARS-CoV-2 en pediatría tiene amplia variedad en el espectro clínico desde pacientes asintomáticos, pacientes con disnea, artralgias, mialgias, odinofagia, rinorrea, fiebre, cefalea, tos, hasta los que cursan con PIMS. En un paciente con COVID-19 se debe realizar un estudio epidemiológico, estudios complementarios de laboratorio como ferritina, dímero D, procalcitonina, DHL, PCR, VSG, alteraciones en la cuenta leucocitaria, mientras que los estudios de imagen que podrían ser de utilidad como radiografías y TAC de tórax donde podemos observar parches, nodulares, de aspecto en panal de abeja, patrón en vidrio despulido, consolidación y engrosamiento pleural. Otros signos menos frecuentes son: broncograma aéreo, derrame pleural y crecimiento de ganglios linfáticos mediastinales; apoyados de estudios como pruebas antigénicas, serológicas y de biología molecular para la detección de SARS-CoV-2. Al día de hoy no existe tratamiento para tratar la infección por SARS-CoV-2 en población pediátrica; en contraparte, algunos fármacos antivirales para pacientes adultos se han autorizado, basados en resultados de estudios clínicos controlados que han demostrado ventajas en comparación con placebo. El tratamiento deberá ser individualizado y establecerse de acuerdo con el escenario clínicos, edad y comorbilidades. En ausencia de tratamiento específico, el manejo debe dirigirse a mantener la estabilidad hemodinámica y ventilatoria del paciente con medidas de soporte necesarias, debiendo evitar el uso inadecuado de antibióticos.

Objetivo Determinar la evolución clínica y epidemiológica de pacientes pediátricos hospitalizados con COVID-19 en la Unidad Médica de Alta Especialidad de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente, del IMSS durante el 1 de Marzo 2020 al 31 de Septiembre de 2021

Material y métodos Estudio descriptivo-retrospectivo. Pacientes pediátricos que entre el 1 de marzo 2020 al 30 de septiembre de 2021 ingresaron a la UMAE HP CMNO IMSS o que estando hospitalizados presentaron cuadro sospechoso de infección por SARS-CoV-2, se analizaron cuadro clínico al ingreso, evolución, parámetros de laboratorio y estudios de imagen así como desenlace de cuadro

Resultados Se evaluaron 83 expedientes de pacientes con definición operacional de COVID-19 y los cuales fueron confirmados mediante prueba antigénica rápida positiva o PCR-TR de SARS-CoV-2 positiva durante el periodo del 1 marzo del 2020 al 30 de septiembre del 2021, todos cumplieron con los criterios de inclusión; En enero y agosto de 2021 se presentaron el mayor número de casos en nuestra unidad con 19 pacientes por cada mes, mientras que en agosto, octubre y noviembre de 2020, así como mayo y junio de 2021 no se registraron pacientes en nuestra unidad. La edad promedio de los pacientes en el estudio fue de 7 años 11 meses, siendo el sexo masculino el que predominó (60.24% vs 39.76%) sobre el femenino. El grupo conformado por menores de 10 a 14 años representa el mayor número de casos (28.92%). El tiempo promedio en que los pacientes acudieron a atención médica desde el inicio de los síntomas fue de 2.7 días. Un 68.67% (57 pacientes) no presentaron complicaciones respiratorias, mientras que 31.33% (26 pacientes) presentaron alguna complicación respiratoria; del cual 19.27% (16 pacientes) presentaron complicaciones respiratorias que evolucionaron a insuficiencia respiratoria grave y 13.25% (11 pacientes) evolucionaron a SDRA. 79.52% de los pacientes presentaba alguna condición médica preexistente. En las comorbilidades médicas más frecuentes, LLA fue la que mayor predominó, seguido de epilepsia. En términos generales, se presentaron 2 comórbidos en la mayoría de los casos. Dentro de la sintomatología referida, la fiebre fue el síntoma más frecuente (84.34%), el menos frecuente fue el exantema (3.61%). Dentro de los hallazgos documentados de los pacientes a los cuales se les realizó radiografía al momento de ingreso se observó patrón intersticial en 45.65% de los casos, mientras que a nivel tomográfico en los pacientes a los que se practicó dicho estudio a su ingreso se observó de manera bilateral patrón en vidrio despulido en 61.11% de los casos. En relación al manejo otorgado, 56.63% de los pacientes requirieron ser hospitalizados y 27.71% egresaron de la unidad tras una estancia menor a 1 día en urgencias. El manejo ambulatorio se observó en 13 pacientes (15.66%). Se observó insuficiencia respiratoria grave en 19.28% de los pacientes. El uso de antibióticos se documentó en 54.22% casos y el empleo de esteroide sistémico en 34.94% de los casos. El empeoramiento clínico se documentó en 22.89% de los pacientes. Con relación a los días de estancia hospitalaria, se identificó que la mayoría de los casos requirieron menos de un día (27.71% de los pacientes) y en promedio los pacientes que requirieron hospitalización permanecieron 15.2 días. Se documentó que 72.29% de los casos recibieron el alta sanitaria y 27.71% por defunción. De los pacientes que fallecieron, el mes con mayor mortalidad fue agosto de 2021 con 11 defunciones, 46.15% de ellos contaban con complicaciones respiratorias, de los cuales el promedio de edad fue de 6 años 6 meses, el sexo femenino predominó (58.33%) a comparación del masculino (41.67%). El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la 1ª atención médica fue de 2.1 días. El 91.66% contaban con al menos una comorbilidad médica preexistente, donde la Neumopatía

aspirativa y epilepsia se presentaron como las más frecuentes. Al 91.67% de esos pacientes se les administró antimicrobianos durante su estancia. El 75% de los pacientes tuvieron administración de esteroides. El 50% presentaron complicaciones respiratorias. Respecto al grupo de pacientes que no contaban con complicaciones respiratorias, el promedio de edad fue de 8 años 6 meses, el sexo femenino predominó (55.55%) a comparación del masculino (44.44%). El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la 1° atención médica fue 3.88 días. El 55.55% contaban con al menos una comorbilidad médica preexistente, donde las enfermedades hematológicas se presentaron en 4 pacientes, todos ellos cursando con neutropenia febril. Al 62.5% de ellos se administró antimicrobianos durante su estancia. El 22.22% de los pacientes tuvieron administración de esteroides durante su estancia.

Conclusiones El grupo más afectado fue de los preescolares masculinos que presentaban más de alguna comorbilidad al momento de su ingreso. Alteraciones en la citometría hemática (leucocitosis, neutrofilia y linfopenia), PCR y procalcitonina elevada así como hipoxia en gasometría arterial, determinaron junto con la presencia de comorbilidades, (principalmente LLA, epilepsia y neumopatía aspirativa) los factores de riesgo más importantes para complicaciones por COVID-19 en nuestra población estudiada. Observamos que los pacientes con complicaciones de tipo respiratorio tenían mayor necesidad de permanecer hospitalizados a diferencia de los que no presentaban complicaciones respiratorias. El grupo de casos fatales predominaron los escolares, que tenían una condición médica preexistente, retraso al ingreso a esta unidad posterior al inicio de síntomas y que tenían leucocitosis a expensas de neutrofilia con linfopenia, PCR, Dímero D, ferritina y procalcitonina elevada además de hipoxemia en gasometría inicial, factores que contribuyeron a su deterioro clínico.

II. MARCO TEÓRICO

Durante diciembre de 2019 en la ciudad china de Wuhan se describió una serie de casos de neumonía de etiología desconocida, teniendo como origen un mercado donde se comercializaban animales exóticos y mariscos para consumo humano; lográndose identificar al agente causal de estos cuadros; un agente viral, que posteriormente recibió el nombre de nuevo coronavirus-2019.

Tras la similitud en cuanto a su composición genética; se denominó SARS-CoV-2; al producir un síndrome respiratorio agudo severo, de ahí sus siglas y al ser el segundo coronavirus relacionado con este tipo de manifestaciones, recibió el número 2.

La enfermedad causada por este virus se nombró COVID-19 (*coronavirus disease*) el 11 de febrero de 2020. Un mes después, la OMS declaró la pandemia por SARS-CoV-2 debido al rápido aumento de casos en el mundo. ⁽¹⁾

Los coronavirus pertenecen a la familia *Coronaviridae*, caracterizándose por tener el potencial de infectar principalmente a aves y mamíferos; pueden llegar a modificarse debido a múltiples eventos genéticos e infectar al ser humano, originando potenciales pandemias, teniendo como ejemplo las epidemias de SARS-CoV, MERS-CoV y actualmente SARS-CoV-2.

Este agente pertenece al grupo de los betacoronavirus y su genoma codifica cuatro proteínas estructurales principales; la proteína S (*Spike*) que se encarga de unir al virus a receptores de la célula blanco y facilitar su entrada a través de la membrana celular;^(2,3) siendo esto, un punto clave en el desarrollo de las vacunas desarrolladas contra este virus, así mismo se han detectado múltiples mutaciones en los genes que codifican esta proteína, teniendo como ejemplo la variante B.1.1.7 cuya transmisibilidad es mayor en un 70% comparada con otras variantes.⁽⁴⁾

Su periodo de incubación va de 1 a 14 días (promedio 5.2 días), transmitiéndose principalmente por gotas y contacto directo, mediante la expulsión de gotas al hablar, toser o estornudar.⁽⁵⁾ A nivel mundial al 19 de septiembre de 2021, se han contabilizado 228,414,861 casos y 4,689,834 defunciones según lo estimado por el sistema de monitoreo de la Universidad Johns Hopkins; mientras que en nuestro país a la misma fecha se han confirmado 3,564,694 casos totales y 271,303 defunciones por esta enfermedad con base en información de la DGE⁽⁶⁾. De acuerdo con la Coordinación de Investigación científica de la UNAM, en México han sido reportadas al 18 de septiembre de 2021, 319 defunciones reportadas en población menor de 18 años.

Existen pocas series relacionadas a perfil epidemiológico, factores de riesgo asociados para el desarrollo de patología complicada; además, nuestra nación es una de las principales afectadas, aunado a esto la mayoría de estos estudios no están dirigidos a la población pediátrica; siendo este grupo etario una fuente importante de contagio hacia el resto de la población, principalmente debido el periodo prolongado de viremia sumado a la falta de vacunación en población pediátrica; convirtiéndose así en un factor importante para la diseminación de esta enfermedad; por lo que una identificación de factores de riesgo relacionados con esta patología, ayudará a retroalimentar las estrategias de prevención y control de la enfermedad.

ETIOLOGIA

Desde el 24 de enero del 2020, se conoce la secuencia genética del SARS- CoV-2, mediante ensayo con RT-PCR, de pacientes con neumonía atípica de Wuhan. A partir de ello se determinó que el SARS-CoV-2 presenta una región 5' no traducible, un complejo replicasa, una región 3' no traducible y marcos abiertos de lectura que lo difieren del resto de beta coronavirus ^(7,8).

A pesar de ser un nuevo virus, el estudio del genoma y las proteínas de los coronavirus con los que comparte un gran porcentaje de identidad se ha desarrollado desde varios años atrás, principalmente investigaciones realizadas en SARS-CoV y MERS-CoV, han permitido sentar la base para el estudio de las proteínas del SARS-CoV-2^(9,10).

Tiene en común una identidad de secuencia genómica del 79,6% con SARS-CoV y de 50% con MERS-CoV ⁽⁸⁾. Posee un ARN genómico monocatenario de sentido positivo con longitud aproximada de 30 Kb ⁽⁹⁾; además, presenta una región poliadenilada (poli-A) en el extremo 3' y un capuchón metilado en el extremo 5', teniendo una similitud estructural al ARN mensajero de células eucariotas. ⁽¹¹⁾

Su ARN consta de 15 marcos abiertos de lectura, que son secuencias de ARN comprendida entre un codón de inicio de la traducción y un codón de terminación. En SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2, los dos tercios próximos al extremo 5'-terminal de su genoma, se encuentran los marcos de lectura ORF1a y ORF1b, que codifican las poliproteínas PP1a y 1ab PP1ab, respectivamente ⁽¹²⁾. El clivaje de estas poliproteínas origina a las proteínas no estructurales (NSP 1-16) que conforman el complejo viral replicasa-transcriptasa ⁽¹²⁾. Por otro lado, en el tercio próximo al extremo 3', se encuentran los marcos de lectura S, E, M y N, que codifican a las proteínas spike (S), envoltura (E), membrana (M) y nucleocápside (N) respectivamente, y los marcos de lectura 3a, 3b, 6, 7a, 7b, 8, 9a, 9b y 10 que codifican a las proteínas accesorias^(12,13) (Figura 1).

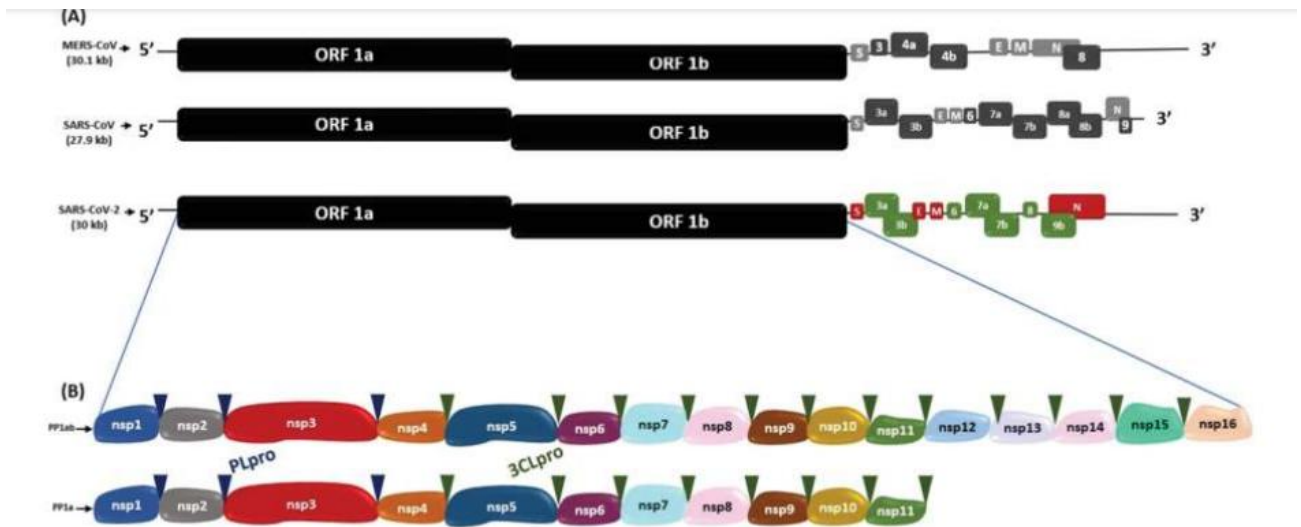


Figura 1. Secuencias genómicas de SARS-CoV-2, MERS-CoV y SARS-CoV. (A) Comparación de secuencia genómica de SARS-CoV-2 con MERS-CoV y SARS-CoV. (B) Poliproteína 1ab (PP1ab) y poliproteína 1a (PP1a) codificadas por ORF 1a y ORF 1b, con sus respectivas proteínas no estructurales (Nsps). Los triángulos azul y verde indican los sitios de escisión de la proteasa PLpro y 3CLpro, respectivamente.

PROTEÍNAS DEL SARS-COV-2

La información con la que se cuenta sobre las proteínas y funciones del SARS-CoV-2 se ha obtenido principalmente de diversas investigaciones sobre el SARS-CoV y otros betacoronavirus relacionados, como MERS-CoV y en menor proporción, (debido a las similitudes del genoma) del SARS-CoV-2. En la Tabla 1 se muestran los porcentajes de identidad de las proteínas del SARS-CoV-2 con sus homólogas del SARS-CoV ^(9, 12,15-20).

Dentro de la estructura del SARS-CoV-2 se cuenta con 16 proteínas no estructurales, cuatro proteínas estructurales y ocho proteínas accesorias ⁽¹²⁾.

Proteínas no estructurales (Tabla 1)

Proviene de las poliproteínas PP1a y PP1ab que se expresan por los marcos de lectura ORF1a y ORF1ab ⁽¹²⁾, respectivamente. Cumplen un rol fundamental en la replicación del virus dentro de las células diana y algunas son objetivo de diversos fármacos en desarrollo ^(9,21).

NSP1

Interactúa con la subunidad ribosomal 40S de la célula huésped por medio de los residuos de Lys164 e His165, a través de esta subunidad conseguirá el acceso al ARNm del huésped ⁽²²⁾. Posteriormente, conlleva a una degradación por la exoribonucleasa Xrn1 del extremo 5' truncado ⁽²³⁾.

Tabla 1. Porcentaje de identidad entre proteínas de SARS-CoV-2 y SARS-CoV.

Proteína	% Identidad con SARS-CoV
Nsp1	86%
Nsp2	<70%
Nsp3	76%
Nsp4	80%
Nsp5	97%
Nsp6	88%
Nsp7	67%
Nsp8	85%
Nsp9	97%
Nsp10	99%
Nsp12	97%
Nsp13	100%
Nsp14	95%
Nsp15	88%
Nsp16	94%
Spike	75%
Envoltura	89%
Membrana	90,50%
Nucleocápside	90,52%

NSP2

Contiene una estructura estable la cual, debido a la longitud de su cadena lateral, polaridad y potencial para formar enlaces de hidrógeno, se une a las proteínas PHB 1 y PHB2 (prohibitin 1 y 2) de la célula huésped; participan en el progreso del ciclo celular, migración celular, diferenciación celular, apoptosis y biogénesis mitocondrial⁽²⁴⁾. El mecanismo de unión de NSP2 a PHB1 y PHB2 aún no está dilucidado⁽¹⁴⁾.

NSP3

Junto con NSP4 y NSP6, regulan el sitio de replicación reclutando la proteína replicasa a la membrana del huésped⁽²⁴⁾. Los dominios transmembrana de múltiples

capas de NSP3 sirven como ensamblaje del complejo replicasa-transcriptasa asociado a la membrana ⁽²⁵⁾.

Es la proteína más grande del SARS-CoV-2 y a partir del extremo N-terminal, presenta de forma secuencial un dominio similar a la ubiquitina que se une al ARN monocatenario, a un módulo de unión a ribosa ADP, a un dominio de unión de poli (A), a una proteasa viral, a un dominio de unión a ácido nucleico y a un receptor C acoplado a proteína G ⁽²⁶⁾.

El dominio proteasa similar a la papaína (PLpro) del NSP3 es responsable de la liberación de NSP1, NSP2 Y NSP3 de la región N-terminal de las poliproteínas 1a y 1ab ⁽²⁵⁾ (Figura 2). Además, este dominio se puede unir a las proteínas RIG-I, NEMO, TRAF6 para que no activen los factores de transcripción IRF3 y NFkB, quienes coordinan la expresión de los interferones tipo I. De esta manera se bloquea la producción de citocinas involucradas en la activación de la respuesta inmune innata del huésped contra la infección viral ^(25,27).

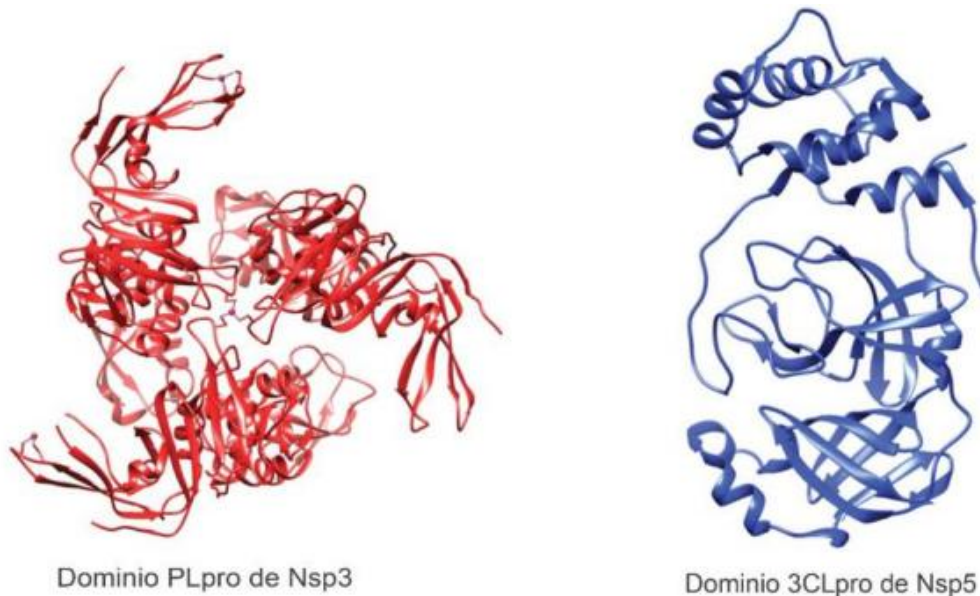


Figura 2. Estructura tridimensional de proteasas del SARS-CoV-2. Dominio PLpro (papain-like protease) de Nsp3 (PDB: 6W9C) y Nsp5 (PDB: 6Y2E) con su dominio 3CLpro (3-chymotrypsin-like protease). Elaborado con UCSF Chimera—a visualization system for exploratory research and analysis. Pettersen EF, Goddard TD, Huang CC, Couch GS, Greenblatt DM, Meng EC, Ferrin TE. *J Comput Chem.* 2004 Oct;25(13):1605-12.

NSP4

Cuenta con múltiples sustituciones cerca de su región N-terminal y C-terminal ⁽¹⁵⁾. También tiene un dominio similar a las defensinas humanas involucradas en la inmunidad innata; está constituido por residuos de aminoácidos que se extienden de las posiciones 217 a 237 ⁽²⁸⁾.

La coexpresión de NSP4 con el tercio C-terminal de NSP3 se lleva a cabo en las posiciones 112-164, dando lugar a la redistribución del retículo endoplasmático a la región perinuclear para la formación de vesículas de doble membrana; sin embargo, si se expresa individualmente la NSP4 se localiza en el retículo endoplasmático⁽²⁸⁾. Si se expresa junto con la Nsp6 permiten una replicación óptima dentro de las células diana. También, se ha observado que en los residuos de aminoácidos His120 y Phe121 en SARS-CoV; la NSP4 juega un papel crucial en la remodelación de la membrana a través de su interacción con NSP3⁽²⁸⁾.

NSP5

Es una cisteína proteasa de 67,6 kDa, que difiere solo en 12 aminoácidos con la correspondiente proteasa del SARS-CoV⁽¹⁵⁾.

Posee el residuo Glu166 que es un aminoácido implicado en la dimerización de Mpro y en la unión al sustrato⁽²⁹⁾. También, los residuos Cys141 e His41 forman un sitio activo de la proteína, esencial para su función^(20, 29,30).

Favorece la producción de enzimas maduras y la escisión de más proteínas no estructurales. También, actúa como mediador en la maduración de otras proteínas estructurales, siendo esencial en el ciclo de vida viral^(29,31).

NSP6

Tiene una estructura transmembrana de 290 aminoácidos, se ubica en el retículo endoplasmático⁽³²⁾. La estructura que se encuentra en la región de la membrana externa posee múltiples residuos de fenilalanina, lo cual favorece la afinidad de esta proteína con la membrana del retículo, facilitando una unión estable⁽³³⁾.

Forma complejos con NSP3 Y NSP4; también, está implicada en la formación de vesículas de doble membrana derivadas de retículo endoplasmático durante la replicación del virus^(16,32). Se considera que la formación de estas vesículas de doble membrana está inducidas por Nsp6 o bien por la activación de la autofagia a través de inducción de vías alternas, las cuales continúan hasta la formación del autofagosoma donde pasaría a formar un autolisosoma para degradar su contenido, en este caso por la infección de SARSCoV-2^(16,32). Se cree que el tamaño reducido de estos autofagosomas (menos de 0.5 micrómetros) limita su capacidad de fusionarse con los lisosomas, favoreciendo la replicación viral al prevenir la maduración de las vesículas endosómicas y autofágicas y su capacidad de degradar elementos virales, proporcionando nueva maquinaria para su replicación^(16,32).

NSP7 Y NSP8

La estructura de ambas es helicoidal^(33,34) formando un complejo que adopta una estructura cilíndrica hueca y puede participar en la replicación viral con propiedades electrostáticas positivas⁽³⁵⁾. (Figura 3),

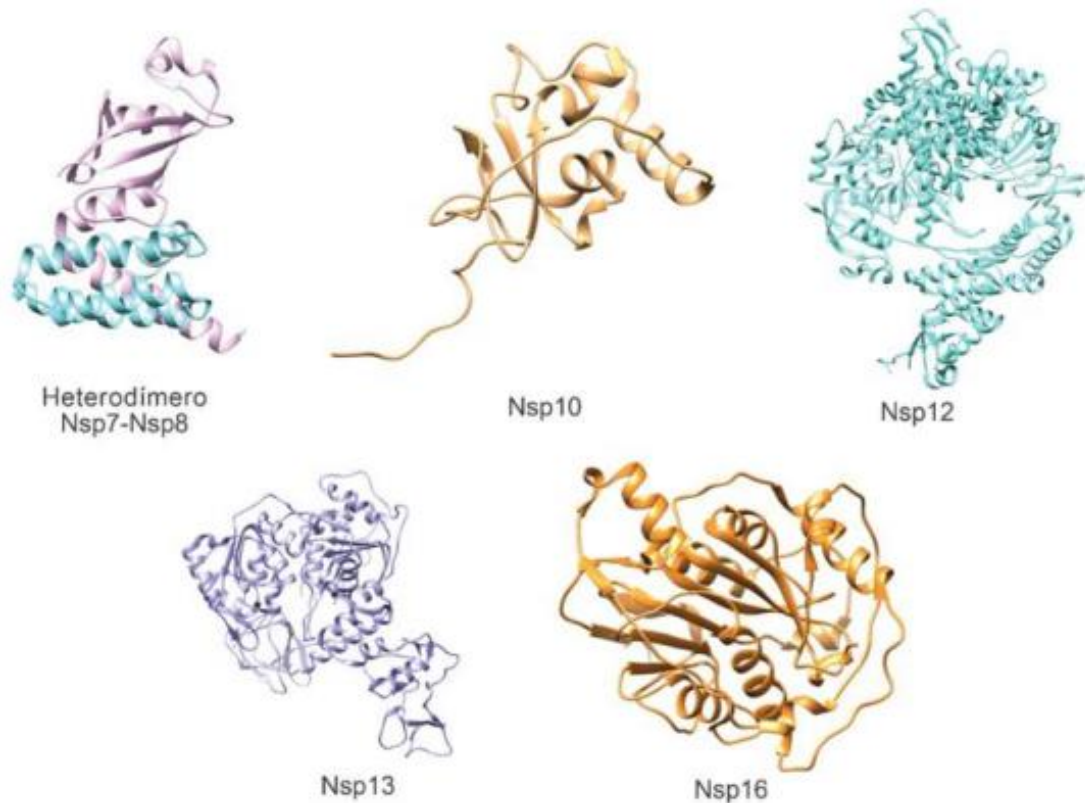


Figura 3. Estructura tridimensional de proteínas del complejo replicasa-transcriptasa del SARS-CoV-2. Heterodímero Nsp7-Nsp8 (Nsp7 de color turquesa, Nsp8 de color magenta) (PDB: 7JLT), Nsp10 (PDB: 6W75), Nsp12 (PDB: 7BW4), Nsp13 (PDB: 6ZSL) y Nsp16 (PDB: 6W75). Elaborado con UCSF Chimera—a visualization system for exploratory research and analysis. Pettersen EF, Goddard TD, Huang CC, Couch GS, Greenblatt DM,

NSP9

Posee la capacidad de unión a ARN y ADN, por lo que media la replicación viral, la virulencia general y la reproducción viral del ARN genómico; siendo miembro del complejo de replicación ⁽¹⁷⁾.

NSP10

Es una pequeña proteína de 139 aminoácidos formada por un par de hebras antiparalelas en el centro, rodeadas en un lado por un bucle grande y hélices que forman dominios de zinc ^(11, 37). Involucrada con la unión no específica a ARN ⁽³⁷⁾.

NSP11

Es un pequeño producto de escisión resultante del procesamiento de pp1a por 3CLpro. Actualmente no se ha descrito ninguna función independiente ⁽³⁹⁾.

NSP12

Cuenta con un dominio formado por una horquilla β N-terminal en los residuos 31-50, un dominio NiRAN (Nidovirus RdRp asociado a nucleotidil-transferasa) en los residuos 115-250, un dominio interfase en los residuos 251-365 que conecta el

dominio NiRAN y el dominio RdRp, un subdominio en los residuos 819-920, y un subdominio palm, formando un círculo cerrado⁽⁴⁰⁾. El dominio RdRp tiene actividad ARN polimerasa dependiente de ARN, que por sí solo presenta baja actividad; por lo que requiere factores accesorios, que son las proteínas NSP7 Y NSP8 con los que conforma un complejo, con residuos conservados de unión a Zn²⁺ en Cys487 His642, Cys645, Cys646 y en His295, Cys301, Cys306, Cys310⁽⁴⁴⁾. Incrementando la unión de RdRp al ARN ^(35,40). (Figura 3).

NSP13

Es idéntica a su contraparte en el SARS-CoV. Desenrolla ADN y ARN con una cola monocatenaria de 5' en la dirección 5'-3' usando la hidrólisis de ATP, con un papel crucial en la replicación viral. Con concentraciones elevadas de ATP, el ARN se convierte en un sustrato preferido para la actividad helicasa de SARS-CoV-2. Aquí, el ATP causa un cambio en la conformación en la helicasa, desviando su afinidad hacia el ARN. Inhibe la activación de IFN-β al inhibir la fosforilación de IRF3 y TBK1. Limita la señalización por IFN-α, e inhibe la respuesta al interferón tipo 1. ⁽⁴¹⁾.

NSP14

Funciona como una metiltransferasa dependiente de S-adenosil metionina (SAM) ⁽⁴²⁾. Después de la hidrólisis del ARN naciente por el NSP13.

NSP15

Es una endoribonucleasa específica de uridilato de ARN nidovírico (NendoU) con unidades compuestas por 345 aminoácidos que se pliegan en tres dominios. El dominio N-terminal se compone de una hoja-β antiparalela y el dominio medio formado por filamentos β organizados en una hoja-β mixta, y tres hélices cortas. El dominio catalítico NendoU aloja un sitio catalítico ⁽⁴³⁾.

NSP16

Contiene una tétrada catalítica conservada (Lys-Asp-Lys-Glu), además de formar el pliegue del SARS-CoV-2 (Figura 3).

PROTEÍNAS ESTRUCTURALES

Se han identificado cuatro proteínas estructurales en el SARS-CoV-2, las cuales también están presentes en otros coronavirus. Estas son las proteínas Spike(S), Envoltura (E), Membrana (M) y Nucleocápside(N) (Figura 4).

Proteína Spike (S)

Tiene un peso molecular de 180 kDa ⁽¹¹⁾. Dentro de su estructura contiene las subunidades funcionales S1 y S2, ubicadas en su ectodominio ⁽⁴⁶⁾.

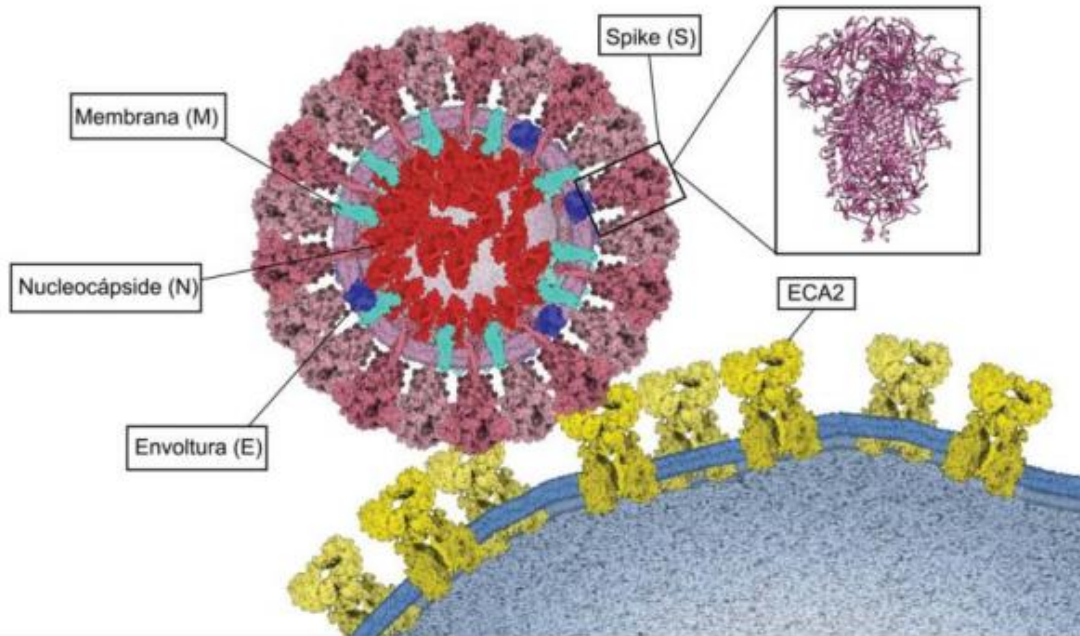


Figura 4. Unión del SARS-CoV-2 a ECA2. Proteínas estructurales Spike (S) de color rosado, Membrana (M) de color turquesa, Envoltura (E) de color azul y Nucleocápside (N) de color rojo. Estructura tridimensional de la proteína Spike (PDB: 6VXX) y su unión a ECA2 (color amarillo) en la membrana de la célula huésped.

La subunidad S1 presenta un dominio N-terminal, un dominio C-terminal y un dominio de unión al receptor conservado (RBD) que contiene un núcleo ⁽⁴⁶⁾. Esta subunidad media la unión al receptor ECA 2, donde los residuos de aminoácidos como Lys317 y Phe486 del dominio RBD son claves para esta unión. Por otro lado, la subunidad S2 posee en su estructura un dominio péptido de fusión (FP), dominios de repetición heptad-1 y -2 (HR1, HR2) y un dominio transmembrana, que permiten la fusión de las membranas viral y celular ^(46,47).

Esta proteína presenta una gran superficie mutada, con cuatro insertos nuevos en la proteína; de los cuales, tres se ubican en el primer dominio NTD, mientras que el cuarto se ubica inmediatamente antes del sitio de escisión S2 ⁽¹¹⁾. Asimismo, el dominio RBD no está afectado por estos insertos, pero es la región más mutada con potenciales alteraciones en su función de unión a ECA2 ⁽¹¹⁾.

Proteína de Envoltura (E)

Es la más pequeña de las cuatro proteínas estructurales, con 76 aminoácidos de longitud. Tiene similitud con las secuencias de otros coronavirus; sin embargo, existen características distintivas como la sustitución de residuos de glutamato, glutamina o aspartato por arginina en las posiciones 55-56 ⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾.

Formada por un extremo amino hidrófilo corto, cargado negativamente, de 7 a 12 aminoácidos, seguido de un dominio transmembrana hidrófobo de 25 aminoácidos y termina con un extremo carboxilo hidrófilo de carga variable ^(50,51). La región hidrófoba del dominio transmembrana contiene una región anfipática que forma un

poro conductor de iones en las membranas; una parte este dominio consta de dos aminoácidos neutros no polares, Val y Leu, que confieren fuerte hidrofobicidad a la proteína⁽⁵¹⁾. El extremo C-terminal exhibe hidrofobicidad menor, debido a un grupo de aminoácidos cargados positivamente⁽⁵¹⁾.

Proteína de Membrana (M)

Es una glicoproteína integral de membrana y proporciona la morfología al virión^(52,53). Posee una longitud de aproximadamente 220-260 aminoácidos con un dominio N-terminal, integrada en la membrana del virus por medio de tres dominios transmembrana TM1, TM2 y TM3⁽⁵²⁻⁵⁴⁾. Su extremo terminal amino corto glucosilado constituye un ectodominio, mientras su endodominio C-terminal se sitúa en el lado citoplasmático de la membrana del virión^(52,53). El ectodominio puede ser glucosilado, afectando el tropismo de los órganos a infectar y la capacidad inductora de interferón (IFN) de algunos coronavirus^(53,54). Además, presenta la inserción de un residuo de serina en la posición 4 como característica única en SARS-CoV-2⁽¹⁸⁾

Durante el ensamblaje, proporciona un andamio para las partículas virales, estabiliza a la proteína N y al núcleo interno de viriones; además es necesaria para la retención de la proteína S y su incorporación a nuevos viriones⁽⁵²⁾. La coexpresión de las proteínas M y E forman la envoltura viral y su interacción es suficiente para la producción y liberación de partículas similares a virus (VLP)^(53,54).

Proteína Nucleocápside(N)

Se une directamente al ARN viral y le provee estabilidad⁽⁵⁵⁾. Además, se ha encontrado que antagoniza al ARN antiviral e inhibe la actividad del complejo ciclina-CDK (quinasa ciclino dependiente); resultando en la inhibición de la progresión de la fase S en el ciclo celular⁽¹³⁾.

Proteínas accesorias

Las proteínas accesorias del SARS-CoV-2 son expresadas por los genes ORF3a, ORF3b, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8, ORF9a, ORF9b y ORF10. Varias de estas proteínas tienen funciones aún desconocidas, se sospecha que no intervienen en la replicación viral pero pueden tener roles importantes en la patogénesis viral⁽¹³⁾; mientras de las que tienen relación con alguna función dentro de la patogénesis son: ORF3a que es una proteína de canales iónicos con influencia en la respuesta de citoquinas; ORF 6 que inhibe la respuesta antiviral del interferón; ORF7a que suprime la fosforilación de STAT1 e inhibe la respuesta de interferón tipo 1, ORF7b que realiza la misma acción de ORF7a; añadiendo la supresión de la fosforilación de STAT2; por último ORF8 inhibe la respuesta antiviral o de interferón, siendo un factor de virulencia de evasión inmune.

PATOGÉNESIS DEL COVID-19

Entrada del virus y unión con receptor ECA2

Puede ingresar a la célula diana a través de dos mecanismos: endocitosis o fusión directa con la superficie celular^(10,46). En el primero, el virus es encapsulado por el endosoma después de la unión a su receptor ECA2⁽¹⁰⁾. Luego, el ambiente de pH

bajo promueve la escisión de la proteína S con la cathepsina L de cisteína proteasa dependiente del pH ⁽⁴⁵⁾. Por otra parte, en fusión directa con la superficie celular, después de la unión del dominio de unión al receptor conservado de la subunidad S1 al receptor ECA2, la proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2) escinde y activa a la proteína S, en el ectodominio conformado por S1 y S2, que permite la fusión de la membrana viral con la membrana de la célula diana ^(10,56).

La activación de la proteína S se realiza en el sitio de escisión S1/S2 también llamado "sitio multifásico", el cual contiene varios residuos de arginina. También se necesita un segundo corte en S2' en Lys-Arg, el cual no difiere de otros virus similares al SARS-CoV-2, lo que activa el péptido de fusión que une las membranas del huésped y el virus, constituyendo la etapa intermedia de fusión ^(48,57,58). Además, el segmento entre HR1 y HR2 cambia en su conformación, se dobla y forman un heptámero que une ambas membranas facilitando el ingreso del virus ⁽⁵⁶⁾.

También otras enzimas pro-convertasas, como la furina o tripsina de la célula huésped, reconocen el sitio de escisión S1/S2 ⁽⁵⁶⁾.

Mecanismo de replicación, transcripción y traducción del SARS-CoV-2

Una vez que el virus ha ingresado a la célula huésped, a través de la vía endocítica, se requiere acidificación endosómica (mediada por lisosomas) permitiendo la unión de la membrana del endosoma con la envoltura viral, liberando su nucleocápside al citoplasma ^(59,60).

El ARN del virus en los marcos de lectura ORF1a y ORF1b transcribe directamente el gen de la replicasa viral con la maquinaria de la célula huésped, traducándose en las poliproteínas PP1a y PP1ab ⁽¹⁰⁾. Estas se escinden por las proteasas tipo papaína para formar las 16 proteínas no estructurales ^(10,59)

A continuación, las proteínas no estructurales se reorganizan en vesículas de doble membrana a partir del retículo endoplasmático y se ensamblan en la región perinuclear, en el complejo replicasa-transcriptasa, creando un entorno adecuado para la síntesis de ARN de sentido negativo a través de la replicación y la transcripción, de manera que replica y sintetiza ARNm subgenómico ^(59,60).

Posteriormente los ARN subgenómicos se sintetizan combinando longitudes variables del extremo 3' del genoma con la secuencia líder 5' necesaria para la traducción. Estos ARN subgenómicos (-) se transcriben en ARNm subgenómicos (+), que codifican a las proteínas estructurales S, M, E, N ^(59,60).

Dicho ARN genómico viral recién sintetizado se une a la proteína N dando lugar a la nucleocápside ⁽⁵⁹⁾. Por su parte las proteínas S, M, E y las accesorias, expresadas a partir de los ARN subgenómico, son sintetizadas en las membranas del retículo endoplasmático y transportadas al complejo de Golgi para su ensamblaje con la nucleocápside, produciendo nuevas partículas víricas; que, a través de vesículas, se trasladan hasta la superficie, liberándolo por exocitosis ^(59,60) (Figura 5).

La ECA2 se expresa en diferentes células del sistema vascular, sistema nervioso central, ojos, vías aéreas superiores, corazón, pulmones e intestino; siendo los últimos tres más vulnerables ⁽⁶¹⁾

GENERALIDADES DE COVID-19 EN LA EDAD PEDIÁTRICA

El espectro clínico de COVID-19 en la edad pediátrica difiere de los adultos, habiéndose reportado casos desde la etapa neonatal hasta la adolescencia. Países con tasas altas de infección han registrado que sólo de 2-4% de sus casos han sido niños ^(63,64) siendo la principal fuente de contagio un contacto domiciliario. ⁽⁶⁵⁾

Dong y colaboradores en China describieron 728 pacientes menores de 18 años, con una media de edad de 7 años, donde 4.4% se reportó como asintomáticos, 51% con cuadro leve, y 39% como moderados. ⁽⁶⁶⁾ El síntoma principal fue fiebre en 41.5%, otros signos y síntomas descritos fueron tos, faringe hiperémica; mientras que 15.8% se reportaron asintomáticos y sin signos radiológicos de neumonía. ⁽⁶⁷⁾ Se ha logrado detectar SARS-CoV-2 por PCR en exudado nasofaríngeo en RN de 1 o 2 días de vida, así como niveles elevados de IgM; sin embargo, existe posibilidad de falsos positivos, así como reacciones cruzadas con otros agentes infecciosos

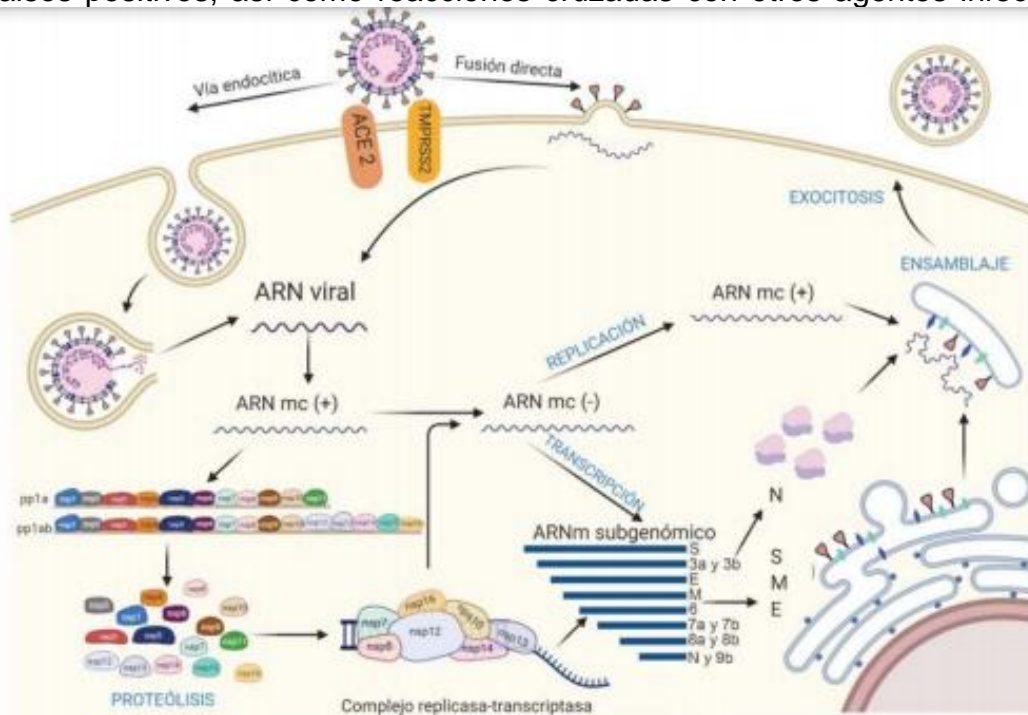


Figura 5. Mecanismo de interacción y patogénesis del SARS-CoV-2. Entrada del SARS-CoV-2 a través de 2 vías: endocitosis (a la izquierda) y fusión directa (a la derecha). El ARN genómico ingresa a la célula y el ARN monocatenario en sentido positivo (ARN mc +) se traduce en las poliproteínas pp1a y pp1ab a partir de las regiones ORF 1a y ORF 1ab. Posteriormente, un proceso de autoclajaje por 3CLpro y Mpro, dará lugar a las 16 proteínas no estructurales (Nsps), que formarán el complejo replicasa transcriptasa (RTC), que producirá ARN monocatenario de polaridad negativa a partir de la cadena positiva; que se asociará con la proteína de nucleocápside. Por otra parte, el complejo RTC, sintetizará ARN subgenómico (ARN sg) que codificarán las proteínas S, M y E, ensambladas en retículo endoplasmático antes de ser transportadas al compartimiento RE-Golgi, donde se asociará con el nuevo ARN genómico y la proteína N. Finalmente se exportará en forma de vesículas para la posterior liberación del nuevo virus. Elaborado con <https://biorender.com/>

CUADRO CLÍNICO

Considerando lo observado en estudios realizados en niños, el cuadro clínico es menos grave, comparado con lo descrito en adultos, sin embargo, algunos pueden evolucionar y requerir cuidados intensivos ^(70,71).

Liguoro y colaboradores en una revisión sistemática, donde se incluyeron 1475 pacientes menores de 18 años, con infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio, de quienes se reportaron como asintomáticos a 15% de ellos, 42% como leve, 39% moderados (con evidencia clínica o radiográfica de neumonía sin hipoxemia), 2% reportados como severos (presentando disnea, cianosis central, hipoxemia) y 0.7% críticos registrando 6 defunciones (0.08% de los pacientes) ⁽¹⁰²⁾

En un metaanálisis liderado por Irfan, donde se incluyeron 9335 niños (incluyendo 1208 niños con PIMS) de 0-19 años con infección documentada por SARS-CoV-2, originarios de 31 países; se reportaron como asintomáticos a 13% de ellos, teniendo la siguiente proporción ⁽¹⁰³⁾:

- Fiebre 63%
- Tos 34%
- Náusea/vómito 20%
- Disnea 18%
- Síntomas nasales 17%
- Exantema 16%
- Fatiga 16%
- Dolor abdominal 15%
- Síntomas neurológicos 12%

Qiu y colaboradores, clasificaron a los niños con COVID-19 según su presentación clínica en pacientes con enfermedad leve, moderada, severa y crítica ⁽¹⁰⁴⁾:

*Enfermedad leve:

- Síntomas respiratorios superiores (anosmia, eritema faríngeo, odinofagia, fiebre) gastrointestinales (disgeusia, diarrea, vómito), dermatológicos (exantema relacionado a COVID-19)
- Sin anomalías radiográficas o aspecto séptico de paciente

*Enfermedad moderada

- Neumonía leve
- Síntomas como fiebre, tos, fatiga, cefalea o mialgias
- Sin complicaciones o manifestaciones relacionadas a presentaciones más severas

*Enfermedad severa

(Datos clínicos moderados o severos más alguna de las manifestaciones sugerentes de progresión de la enfermedad)

- Taquipnea
- Hipoxia
- Alteración del estado de alerta, depresión, coma o convulsiones
- Alteración de coagulación

*Enfermedad crítica

Progresión rápida de la enfermedad, más alguna otra de las siguientes condiciones

- Falla ventilatoria con necesidad de inicio de VMI (por distrés respiratorio agudo, hipoxemia persistente)
- Choque séptico
- Falla orgánica

Infección por SARS-CoV-2 en neonatos

La Asociación Americana de Pediatría apoya la vacunación materna durante el embarazo y lactancia, además se ha observado que anticuerpos maternos en respuesta a la inmunización pueden transmitirse. Estos anticuerpos para COVID-19 han sido encontrados en niños nacidos de madres con COVID-19 y también en niños que han sido alimentados con leche de madres con dicha enfermedad. ^(105,106)

Existen 3 potenciales mecanismos de transferencia de SARS-CoV-2 al neonato

*1.-Intrauterina: A través de diseminación hematogena a través de la placenta o partículas virales en líquido amniótico que son ingeridas o inhaladas por el feto. Este modo parece ser menos factible, pero algunos casos anecdóticos han sido reportados, sugiriendo que esto es posible ^(107,108-112)

*2.- Intraparto: Posterior a la exposición de secreciones maternas o a heces al momento del nacimiento

*3.- Postparto; Desde una madre, contacto familiar infectado o algún miembro del equipo médico; siendo las secreciones respiratorias lo más probable

A las embarazadas con sospecha de COVID-19 debe realizarse prueba para la detección de SARS-CoV-2, debiéndose tomar las precauciones necesarias como lo es el uso de equipo de protección personal, cuarto con presión negativa y personal suficiente y debidamente capacitado para la atención del binomio.

Datos de la AAP muestran que entre 1.6%-2% de los neonatos hijos de madres con prueba positiva para SARS-CoV-2 cercano a la fecha de nacimiento, dieron positivo a las pruebas entre el primer y tercer día después del nacimiento ⁽¹¹³⁾

No hay evidencia que sugiera que SARS-CoV-2 pueda transmitirse de una madre infectada a su neonato a través de lactancia materna, la cual incluso podría proveer protección a través de la transferencia de anticuerpos contra dicho agente ^(114,115). En el caso de hijos de madres infectadas por SARS-CoV-2 se debe mantener una adecuada higiene, uso de mascarilla y el empleo de distanciamiento posterior a la alimentación de al menos metro y medio y con barrera física de por medio, o en su defecto, ser alimentado por algún miembro del equipo de salud para evitar el contagio en estos pacientes ⁽¹¹⁶⁾

Se debe realizar PCR para SARS-CoV-2 en todo neonato hijo de madre con sospecha o confirmación de COVID-19 a las 24 y 48 h después del nacimiento ⁽¹¹⁷⁾. Neonatos positivos a SARS-CoV-2 pero que se encuentren asintomáticos, pueden ser egresados con seguimiento estrecho.

Un sistema inmune inmaduro, la transferencia pasiva de anticuerpos IgG y una expresión baja de ACE-2 puede resultar en menor inflamación, enfermedad leve y pronta recuperación al compararlos con los adultos ⁽¹¹⁸⁾ De cualquier manera se ha reportado cuadros más severos (12%) al compararlos con niños mayores (3%) ⁽¹¹⁹⁾

Se han descrito tres tipos de presentación de COVID-19 en estos pacientes

*1-Aparición temprana (entre el día 2-7 posterior al nacimiento) comúnmente causada por transmisión perinatal (Intraparto o más frecuentemente posterior al nacimiento), donde 20% de los pacientes son asintomáticos ⁽¹²⁰⁾ algunos presentan manifestaciones leves incluyendo rinorrea, fiebre o tos (40-50%) ^(121, 122, 123, 124) los que presentan síntomas moderados a severos abonan al 12-40% de los casos incluyendo distrés respiratorio, problemas con alimentación, letargia, vómito o diarrea (30%) y algunos llegan a desarrollar falla orgánica múltiple ⁽¹²⁵⁾. El manejo de estos pacientes es de soporte, con adecuado aporte de oxígeno suplementario en función a las necesidades del paciente

*2-Aparición tardía (posterior al día 5-35 de nacimiento) La transmisión materna por secreciones o contacto con otras personas infectadas juega un papel importante ⁽¹²⁶⁾ Muchos neonatos tienen PCR negativa a las 24-48 h del nacimiento, siendo reingresados al hospital con síntomas sugerentes de COVID-19 ⁽¹²⁷⁾. En un estudio que involucró 61 neonatos ingresados con infección por SARS-CoV-2, los síntomas más comúnmente reportados, fueron hipertermia, coriza, síntomas respiratorios leves, apnea, pobre alimentación, vómito y letargia ⁽¹²¹⁾. Las radiografías fueron anormales con opacidades no específicas en 56% de los pacientes y 28% presentaron imágenes en vidrio despulido, siendo este último hallazgo más común en pacientes pretérmino. 33% de los casos requirieron de oxígeno suplementario

Letargia, apnea, fiebre o hipotermia, taquicardia, taquipnea, hipoxemia hipotensión e imágenes radiográficas en vidrio despulido fueron reportados en pacientes con cuadros críticos ^(123,128,129), mientras que leucocitosis, trombocitopenia, lactato elevado, PCR elevada, linfopenia y mayor riesgo para CID fueron parámetros bioquímicos observados ^(125,130,131) El manejo de estos pacientes es de soporte, con adecuado aporte de oxígeno suplementario, resucitación hídrica, control térmico, en función a las necesidades del paciente.

*3. Síndrome inflamatorio multisistémico en neonatos. Escasamente reportado ⁽¹³²⁾ habiendo incluso sido detectado in útero, observando cuadros de pericarditis en ultrasonidos prenatales; cursando posterior al nacimiento con manifestaciones como diarrea severa, hipoalbuminemia, anemia severa, Dímero D elevado, trombocitosis inicial y en fases posteriores trombocitopenia ⁽¹³³⁾ también pudiendo desarrollar miocarditis y encontrar enzimas cardíacas y citoquinas proinflamatorias elevadas; siendo candidatos a tratamiento con inmunoglobulina IV y pulsos de metilprednisolona⁽¹³⁴⁾. También se ha descrito casos donde se desarrolla hipertensión pulmonar persistente, opacidades radiográficas, enfermedad similar a enterocolitis necrotizante. Se han encontrado en neonatos y madres anticuerpos positivos para IgG de SARS-CoV-2 lo cual sugiere que la exposición transplacentaria podría contribuir a la tormenta de citoquinas en el neonato.

DEFINICIÓN DE CASO

Dentro de la evaluación inicial del paciente sospechoso de COVID-19, se ha establecido una definición de caso; por parte de la DGE (Tabla 2) ⁽⁷³⁾

TABLA 2. Definición de caso sospechoso de COVID-19 por la DGE

Caso sospechoso	Persona de cualquier edad que en los últimos 10 días haya presentado al menos uno de los siguientes signos y síntomas: tos, disnea, fiebre o cefalea* ; y al menos uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none">• Disnea (dato de gravedad)• Artralgias• Mialgias• Odinofagia/ardor faríngeo• Rinorrea• Dolor torácico• Anosmia• Ageusia o disgeusia• Conjuntivitis
Caso confirmado por laboratorio	Persona que cumpla con la definición operacional de caso sospechoso y que cuente con diagnóstico confirmado por la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública reconocidos por el InDRE
Caso confirmado por prueba antigénica rápida para SARS-CoV-2	Persona que cumple con definición operacional de caso sospechoso y cuente con una prueba antigénica rápida positiva para SARS-CoV-2 mediante estuche comercial avalado por el InDRE
Definiciones operacionales en recién nacidos	
Caso sospechoso: recién nacido asintomático o con enfermedad respiratoria aguda leve o tos que tenga alguna de las siguientes:	
1. Hijo de madre con enfermedad respiratoria aguda leve o grave que a su vez sea caso sospechoso desde 14 días antes, al momento del nacimiento o durante los primeros 28 días de vida	
2. Haber estado en contacto con cualquier persona de caso sospechoso o confirmado durante los primeros días de vida	

En el escenario de un paciente quien cumpla con criterios para caso sospechoso de COVID-19 se deberá realizar un estudio epidemiológico y posteriormente una prueba diagnóstica y con base en el cuadro clínico se decidirá la conducta terapéutica a seguir. (Tabla 3). ^(5,74)

Se considera que la excreción viral es más prolongada en pacientes pediátricos, lo cual tendría implicaciones para su tratamiento.

En un primer reporte de la experiencia en México en niños con cáncer en un hospital pediátrico de tercer nivel, se encontró infección en 53.3% de los pacientes con fiebre y neutropenia ⁽⁷²⁾. En el caso de pacientes con neutropenia febril y sin otra sintomatología que sugiera infección por SARS-CoV-2 se debe incluir una prueba de RT-PCR en exudado nasofaríngeo, además del tratamiento antibacteriano empírico de acuerdo con lo sugerido en guías de manejo de neutropenia febril. ⁽⁷⁴⁾

DIAGNÓSTICO DE COVID-19 POR ESTUDIOS DE IMAGEN

El realizar cualquier estudio de imagen debe individualizarse y establecer el riesgo-beneficio. Para casos moderados y graves debe considerarse una tomografía de tórax, donde los hallazgos varían de acuerdo en función a la etapa de la enfermedad, enfermedades subyacentes y tratamiento recibido, siendo los más frecuentes: lesiones subpleurales, en parches, nodulares, de aspecto en panal de abeja, con patrón en vidrio despulido, consolidación y engrosamiento pleural. Otros signos menos frecuentes son: broncograma aéreo, derrame pleural y crecimiento de ganglios linfáticos mediastinales. ⁽⁷⁵⁾

TABLA 3. Escenario clínico y manejo de los casos sospechosos de COVID-19

Diagnóstico	Criterios diagnósticos	Manejo
Infección de vías aéreas superiores no complicada	Síntomas inespecíficos como tos, fiebre, dolor faríngeo, congestión nasal, malestar general, cefalea, dolor muscular. Sin signos de deshidratación, sepsis o dificultad respiratoria	Ambulatorio (excepto grupos de riesgo, ver más adelante) Tratamiento sintomático: paracetamol de 10-15 mg/kg/dosis cada 6 a 8 h en caso de fiebre. Control por medios físicos Continuar con lactancia materna y alimentación propia para la edad, abundantes líquidos
Neumonía	Tos y taquipnea de acuerdo con la edad < 2 meses: > 60 x' 2-11 meses: > 50 x' 1-5 años: > 40 x' Adolescentes y adultos: > 30 x' Saturación ambiental: > 92%	Hospitalario en área para la atención de pacientes COVID-19 Monitorización continua Biometría hemática, proteína C reactiva, procalcitonina, hemocultivos en caso de fiebre, transaminasas, función renal, pruebas de coagulación, dímero D Evaluar el inicio de tratamiento antimicrobiano empírico con resultados de laboratorio y presentación clínica Cefuroxima 150 mg/kg/día IV
Neumonía grave	Tos o dificultad respiratoria y al menos uno de los siguientes: • Cianosis central o $\text{SaO}_2 < 92\%$ • Dificultad respiratoria: quejido, aleteo nasal, tiraje supraesternal, retracción xifoidea o disociación toracoabdominal • Gasometría arterial: - $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg - $\text{PaCO}_2 > 50$ mmHg	Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) en área para la atención de pacientes COVID-19 Monitorización continua BH, PCR, PCT, hemocultivos en caso de fiebre, transaminasas, función renal, coagulación, dímero D Líquidos IV, oxigenoterapia para mantener $\text{SO}_2 > 92\%$, evitar procedimientos generadores de aerosoles (Tabla 3) Evaluar el inicio de tratamiento antimicrobiano empírico Cefotaxima 150 mg/kg/día + vancomicina 60 mg/kg/día Considerar el uso de inmunomoduladores Evaluar el inicio de anticoagulación
Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)	• Inicio súbito o empeoramiento del cuadro • Rx tórax, TAC: nuevo(s) infiltrado(s) uni/bilaterales compatibles con afección aguda del parénquima pulmonar. Imagen en vidrio despulido • Edema pulmonar: en ausencia de otra etiología • Oxigenación (OI = índice de oxigenación y OSI = índice de oxigenación usando SpO_2): Ventilación no invasiva o CPAP ≥ 5 cmH ₂ O a través de una máscara facial completa • $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg o $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 264$ Ventilación invasiva: • SDRA leve: $4 \leq \text{OI} < 8$ o $5 \leq \text{OSI} < 7.5$ • SDRA moderado: $8 \leq \text{OI} < 16$ o $7.5 \leq \text{OSI} < 12.3$ • SDRA grave: $\text{OI} \geq 16$ o $\text{OSI} < 12.3$	

HALLAZGOS POR IMAGEN EN COVID-19

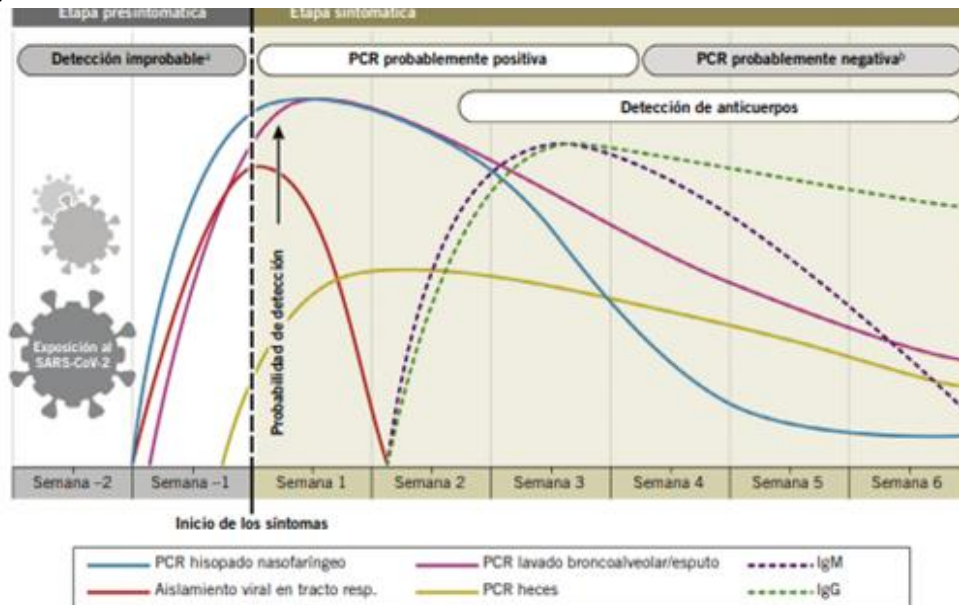
Pueden ser variables y estar presentes antes de observarse los primeros síntomas (135-137). En un estudio donde se incluyeron 3670 niños con infección confirmada por SARS-CoV-2, 44% tuvieron alguna anomalía en radiografía de tórax o en TAC de tórax. Un meta-análisis con 1026 niños con infección confirmada por SARS-CoV-2 a quienes se le realizó TAC de tórax, 36% tenían hallazgos normales mientras que 28% presentaron lesiones bilaterales (138) siendo, las imágenes en vidrio despulido con 37% y consolidaciones o infiltrados neumónicos 22% las más frecuentemente reportadas. Imágenes típicas de otras infecciones respiratorias (hiperinsuflación o marcas peribronquiales) no fueron reportadas (139).

En un estudio que incluyó 8 niños hospitalizados con diagnóstico de COVID-19, los hallazgos en ultrasonido pulmonar incluyeron consolidaciones subpleurales y líneas B individuales o confluyentes. Siendo similares con los hallazgos observados en sus respectivas radiografías en 87.5% de los casos; además de ser similares a los hallazgos reportados en adultos con COVID-19 ⁽¹⁴⁰⁾.

DIAGNÓSTICO DE COVID-19 POR LABORATORIO

Una vez identificado un paciente como sospechoso de COVID-19, se debe confirmar por diagnóstico por laboratorio mediante toma de muestra, la cual deberá de considerar la clínica de paciente y fecha de inicio de síntomas. (Figura 6 y 7)

FIGURA 6



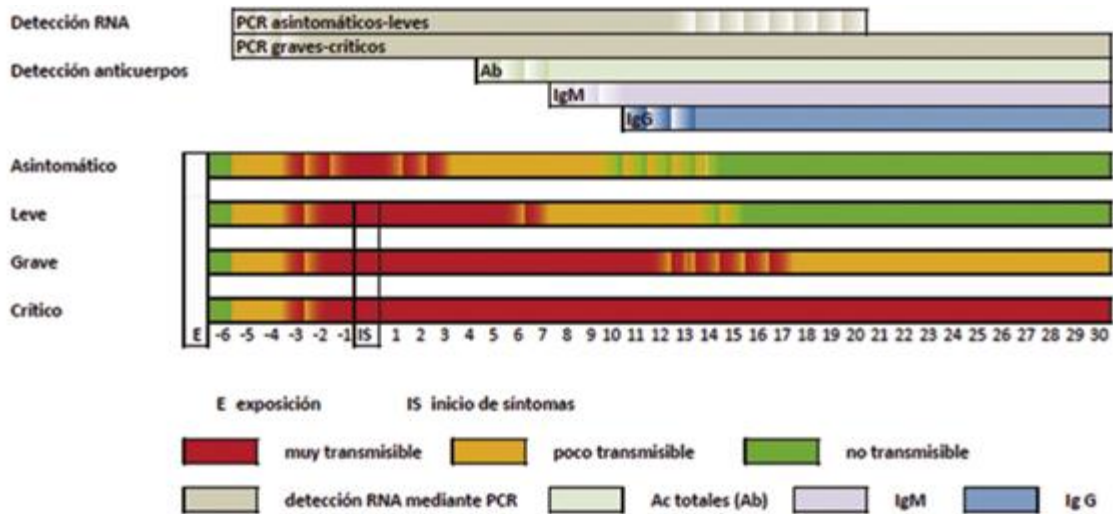
Estimación variable de la detección en test del SARS-CoV-2 en relación con el tiempo de inicio de los síntomas (imagen modificada). Los intervalos de tiempo y las tasas de detección viral están basados en ensayos de varios artículos publicados. Debido a la variabilidad entre los estudios, los intervalos de tiempo deben considerarse aproximaciones, siendo la probabilidad de detección del SARS-CoV-2 una medida cualitativa.

*Pruebas de amplificación de ácidos nucleicos.

La prueba de reacción en cadena de polimerasa transcriptasa inversa (RT-PCR o qRT-PCR si se cuantifica en tiempo real) es considerada el estándar de oro para diagnóstico de infección por SARS-CoV-2, es una técnica molecular de detección directa de material genómico por amplificación de ácidos nucleicos. Se debe considerar que si una persona se expone a un individuo con diagnóstico confirmado, puede existir un periodo de ventana de aproximadamente cinco días entre dicha exposición y la detección de ácidos nucleicos en la prueba. ⁽⁷⁶⁾ Los genes diana más usados son el E de primera línea y los genes RdRp y el N como confirmación ⁽¹⁴¹⁾.

Debe enviarse una muestra de exudado faríngeo y otra de exudado nasofaríngeo, las cuales deben colocarse en un medio de transporte viral. Otras muestras de utilidad son el lavado broncoalveolar o aspirado traqueal de acuerdo al estado clínico pudiendo estar positivos incluso hasta 3 semanas desde el inicio de la clínica ^(76,141)

FIGURA 7



Periodos medios de transmisibilidad según la gravedad de los casos de COVID-19 y periodos de detección de RNA de SARS-CoV-2 mediante PCR y de anticuerpos mediante técnicas serológicas.
 Fuente: Instituto Carlos III en colaboración con la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Interpretación de las pruebas diagnósticas frente a SARS-CoV-2; V 2.0 [Acceso 24 de abril de 2020. https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/INTERPRETACION_DE_LAS_PRUEBAS.pdf].

Considerando que la carga viral de la nasofaringe va ascendiendo desde el inicio del periodo de incubación hasta el 7mo día y posteriormente va descendiendo, el periodo de máxima sensibilidad de la PCR se obtendría en la primera semana desde el inicio de los síntomas, mientras que tras la resolución de la clínica, la carga viral es menor y podría no ser detectada ⁽¹⁴²⁾

Se ha observado que a partir de la segunda semana disminuye la sensibilidad de la PCR en muestras de tracto respiratorio superior, por lo que en neumonías se recomienda obtener muestras de tracto respiratorio inferior especialmente LBA.

Es la prueba diagnóstica más sensible 85-90% (dependiendo de la calidad de toma de la muestra; en pacientes asintomáticos si se realiza antes de 4 días de contacto, baja hasta 80%) y específica 99.5% por lo que es la prueba de elección, para diagnóstico de COVID-19, no se ha evidenciado reactividad cruzada. ⁽¹⁴¹⁾

A pesar de ser el gold standard, no está exenta de presentar falsos negativos (por muestra insuficiente, poca carga viral por la etapa de la enfermedad en que es tomada la prueba, transporte inadecuado, con retraso o sin adecuada red de frío) y positivos (principalmente por contaminación cruzada entre muestras) ⁽¹⁴¹⁾

Un resultado negativo no excluye la infección, por lo que si la sospecha clínica es elevada, se podría repetir la muestra en 48-72 h o bien intentar extraerla de tracto respiratorio inferior (especialmente en enfermedad grave)

Un resultado positivo no siempre traduce replicación viral y capacidad infectiva, ya que la PCR puede detectar RNA no viable. ⁽¹⁴¹⁾

***Prueba antigénica para SARS-CoV-2.**

Se fundamenta en la detección de proteínas virales específicas del SARS-CoV-2, como la proteína N y las subunidades S1 o S2 de la proteína espícula (S). Las muestras biológicas usadas proceden de exudado nasofaríngeo, orofaríngeo o de esputo. Según estudios publicados, la carga viral es mayor en esputo y nasofaringe, siendo más elevada en estadios iniciales de la infección, especialmente los primeros 5-7 días del inicio de los síntomas, no estando indicada en personas asintomáticas.

No son tan sensibles como la PCR para detectar bajas cargas virales, por lo que un resultado negativo no descarta la infección, y es recomendable realizar la PCR si la sospecha clínica es elevada. Esta herramienta es prioritaria en brotes, así como en cribados masivos. El proceso de toma es el mismo que el de la toma de PCR. ⁽¹⁴¹⁾

Como ventaja, tiene que los resultados se tienen en promedio entre 15-30 minutos. En sintomáticos la sensibilidad supera el 95%, siendo más elevada en estados de alta viremia. La especificidad es de 95-99% en estudios con condiciones óptimas.

Se cuentan con varios kits comerciales de detección de antígeno entre los que existe variabilidad en la sensibilidad y especificidad. Uno de los más estudiados es el PanBio Covid-19 de Abbott, que cuenta con una sensibilidad en pacientes sintomáticos >93% bajo condiciones óptimas de ensayo (realizado en los primeros 5-7 días tras el inicio de la clínica), existe poca experiencia en pacientes asintomáticos, calculándose una sensibilidad aproximada de 90%. ⁽¹⁴¹⁾

***Prueba de detección de anticuerpos para SARS-CoV-2.**

Detectan anticuerpos contra el SARS-CoV-2 en una muestra de sangre, plasma o suero. En la mayoría de los pacientes infectados se detectan anticuerpos neutralizantes, en los primeros 15 días desde el inicio de la clínica. Se desconoce los niveles de anticuerpos neutralizantes protectores. Así mismo, la correlación con los Ac. de tipo IgM o IgG varían notablemente, siendo mejor cuando el Ag diana es el receptor binding domain, S1, S1/S2 y N, respectivamente ⁽¹⁴¹⁾ Paralelamente, se han comercializado test rápidos con muestra capilar obtenida del dedo del paciente que analizan Ac totales, específicos o ambos en el mismo kit.

Pueden ayudar a identificar pacientes que han sido infectados previamente, así como a diagnosticar infección reciente sintomática a partir de 3-4 semanas. El punto óptimo para determinar Ac IgM sería a los 8-14 días de los síntomas, mientras que tras 15-21 días se realizaría la seroconversión a IgG ⁽¹⁴³⁾

La sensibilidad aumenta tras el inicio de los síntomas, con un rendimiento óptimo a partir de las 3 semanas a más del 90% y con una especificidad variable entre el 90% y 99% según el test usado. No están recomendadas por sí solas para el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2. ⁽⁷⁶⁾ Algunas causas de falsos negativos son muestra inadecuada o insuficiente, baja carga viral en estadios iniciales y para falsos positivos reactividad cruzada con otros virus respiratorios. (Tablas 4 y 5)

TABLA 4. RESULTADO DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS (PCR EN COMBINACION CON ANTICUERPOS) Y SU INTERPRETACIÓN.

PCR	IgM	IgG	Interpretación
-	-	-	<ul style="list-style-type: none"> No ha habido contacto con el virus Valorar los síntomas por si puede ser un falso negativo de la PCR en una fase temprana de la infección, o en pacientes inmunodeprimidos (descartar inmunodeficiencia humoral)
+	-	-	<ul style="list-style-type: none"> Periodo ventana, fase inicial de la infección Puede darse ese resultado en fases más avanzadas de la infección en inmunodeprimidos
+	+	-	<ul style="list-style-type: none"> Estadio temprano de la infección
+	+	+	<ul style="list-style-type: none"> Fase activa de la infección
+	-	+	<ul style="list-style-type: none"> Sugiere fase de resolución de la infección. Probablemente en esta fase hay poco riesgo de transmisión
-	+	-	<ul style="list-style-type: none"> Puede sugerir infección reciente, pero también puede ser un falso positivo de la IgM, especialmente en test rápidos. Debe confirmarse con técnica de PCR Para un diagnóstico de certeza, debe repetirse la determinación 2 semanas después para detectar seroconversión (IgG positiva), y nueva PCR de confirmación
-	+	+	<ul style="list-style-type: none"> Indica caso COVID confirmado (infección actual o pasada). Actualmente no hay evidencia suficiente para estimar el momento del contacto con el virus y la duración de la IgM La PCR negativa puede indicar curación (infección pasada) o un falso negativo (infección actual), por lo que se recomienda repetir 1 PCR adicional en asintomáticos
-	-	+	<ul style="list-style-type: none"> Indica infección pasada Sin embargo, la sensibilidad de la IgM puede no ser óptima en algunos test rápidos, por lo que no debe descartarse una infección reciente. Valorar síntomas e historial clínico

*IgM e IgA se equiparan en el proceso diagnóstico.

Fuente: Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Guía para una correcta interpretación de las pruebas de diagnóstico de COVID-19. V2. Pág. 2 [Acceso libre 21 de mayo de 2020 - https://www.scsalud.es/documents/2162705/9267191/guia_para_la_interpretacion_de_pruebas_microbiologicas_covid19_v2_2152020-Wcy5s66L.pdf/b7459900-e382-2f60-9297-c915b2e86c56].

Hallazgos de laboratorio

La IFCC recomienda las siguientes pruebas de laboratorio en pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2 ⁽¹⁴⁴⁾:

- En asintomáticos es poco probable que sea necesaria la determinación de marcadores hematológicos o bioquímicos.
- En sintomáticos, una BH y marcadores de inflamación (proteína C reactiva, ferritina, VSG), y D-dímero pueden estar indicados.

Las alteraciones analíticas encontradas corresponden a marcadores inespecíficos de infección e inflamación ⁽¹⁴⁵⁻¹⁴⁶⁾ siendo más frecuentes en sintomáticos que asintomáticos ⁽¹⁴⁷⁾

Las alteraciones analíticas en los niños son menos frecuentes y más inespecíficas que en adultos. Un metaanálisis de 66 estudios en niños, en los cuales se incluyeron 9335 pacientes de 0-18 años, con infección documentada por SARS-CoV-2 (1208 con PIMS) se hallaron las siguientes alteraciones en laboratorio: ⁽¹⁰³⁾.

- PCR elevada 54%
- Ferritina elevada 47%
- DHL elevada 37%
- Dímero D elevado 35%
- Aminotransferasas elevadas 30%
- Enzimas cardiacas elevadas 25%
- Procalcitonina elevada 21%
- Leucocitosis 20%
- Linfopenia 19%
- Linfocitosis 8%

TABLA 5 INTERPRETACION COMPLETA DE RESULTADOS DE PCR, ANTIGENOS Y SEROLOGIAS DE MANERA CONJUNTA

PCR o Ag	Ab	IgM	IgG	Sintomáticos (días tras inicio de síntomas)	Leves	Graves	Críticos
+	-	-	-	<7	IA	IA	IA
-	+	-	-	<7	IA	IA	IA
+	+	-	-	<7	IA	IA	IA
+	-	-	-	7-14	IR	IA	IA
-	+	-	-	7-14	IR	IA	IA
+	+	-	-	7-14	IR	IA	IA
+	+	+	-	7-14	IR	IA	IA
+	+	+	+	7-14	IR	IA	IA
-	+	+	-	7-14	IR	IA	IA
-	+	+	+	7-14	IR	IA	IA
+	-	-	-	15-50	IP	IA	IA
-	+	-	-	15-50	IP	IR	IA
+	+	-	-	15-50	IP	IA	IA
+	+	+	-	15-50	IP	IA	IA
+	+	+	+	15-50	IP	IA	IA
-	+	+	-	15-50	IP	IR	IA
-	+	+	+	15-50	IP	IR	IA
+	-	-	-	>50	IP	IR	IA
+	+	-	-	>50	IP	IR	IA
+	+	+	-	>50	IP	IR	IA
+	+	+	+	>50	IP	IR	IA
+	+	-	+	>50	IP	IR	IA
-	+	-	-	>50	IP	IP	IR
-	+	+	-	>50	IP	IP	IR
-	+	+	+	>50	IP	IP	IR
-	+	-	+	>50	IP	IP	IR

IA: infección aguda en curso con alta probabilidad de transmisión.
 IR: infección aguda resuelta o en resolución con baja probabilidad de transmisión.
 IP: infección pasada (siempre y cuando se haya resuelto la clínica) con muy baja probabilidad de transmisión.
 Fuente: Instituto Carlos III en colaboración con la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología

La linfopenia, marcador bioquímico en adultos con COVID-19, sólo aparece en un 10-21% de los pacientes pediátricos sintomáticos. La elevación de proteína C reactiva y procalcitonina sirve para descartar infecciones asociadas. La linfocitosis y la elevación de la proteína C reactiva es más frecuente en pacientes sintomáticos que en asintomáticos.

La elevación de marcadores de inflamación (proteína C reactiva, procalcitonina, dímero D y ferritina), la linfopenia y el índice neutrófilos/linfocitos parecen asociarse más frecuentemente a los casos graves; en adultos, llama la atención la elevación de DHL, la cual fue abordada por Henry y colaboradores ⁽¹²⁵⁾ observando que incrementos de DHL >6 el basal, son predictores de enfermedad severa y >16 abonan a mayor mortalidad (valor basal de 240-250 U/l) sin embargo en población pediátrica se ha observado en estudios como el realizado en España por Storch y colaboradores donde los incrementos de DHL no se relacionan con incremento en la mortalidad; otros marcadores abordados por este grupo de trabajo incluyen el conteo leucocitario total donde no se encontraron diferencias significativas entre pacientes con enfermedad no complicada y complicada; donde sí pudo observarse diferencia entre ambos grupos fue en: neutrofilia, linfopenia, relación neutrófilo/linfocito aumentada, PCR elevada (promedio 15-35) procalcitonina elevada (promedio 1.7-14), Dímero D elevado (mayores a 1000) DHL elevada (mayor a 500) así como ferritina elevada (mayor a 500) todos en el contexto de pacientes con enfermedad complicada, favoreciendo el desarrollo de CID ⁽¹⁴⁸⁾.

Otros biomarcadores relacionados a enfermedad complicada incluyen a la elevación de IL-6, IL-8 (responsables de modular el inicio de coagulación, al incrementar la expresión de moléculas de adhesión plaquetaria, leucocitos y células endoteliales) así como IL-1, TNF alfa (que inducen la atracción de leucocitos al factor tisular dando inicio a la cascada de coagulación) (89 y 90Romo RLIP). Algunas otras pruebas que sugieren mala evolución de la enfermedad son muestras gasométricas arteriales con PaO₂ <60 mmHg o PaCO₂ >50 mmHg. Enzimas musculares como CPK pueden encontrarse en valores mayores a 200 en pacientes con miositis, habiendo sido también descrito algunos casos de Síndrome de Guillain Barré, por último en caso de pacientes con involucro cardiovascular y/o desarrollo de PIMS, es posible encontrar elevación de troponinas y pro BNP que en caso de asociarse a anomalías electrocardiográficas podría sugerir el realizar un ecocardiograma para abordaje integral. ⁽¹⁴⁹⁾

TABLA 6 ALTERACIONES ANALITICAS EN PACIENTES PEDIATRICOS CON COVID-19

Alteraciones analíticas en el SU	Enfermedad no complicada (N=24)	Enfermedad complicada
Leucocitos x 10 ⁹ /L mediana (RIQ)	8.510 (5.000-12.240)	8.060 (7.530-10.300)
Neutrófilos x 10 ⁹ /L mediana (RIQ)	3.420 (2.340-5.650)	6.720 (6.200-9.400)
Linfocitos x 10 ⁹ /L mediana (RIQ)	2.705 (1.470-4.470)	750 (350-1.800)
Proporción neutrófilos/linfocitos	1,34	12,62
PCR mg/dL mediana (RIQ)	0,5 (0,2-1,7)	20,6 (15,3-34,2)
PCT ng/mL mediana (RIQ)	0,10 (0,02-0,21)	5,73 (1,77-14,08)
Dímero D ng/mL mediana (RIQ)	490 (230-630)	3.960 (2.210-6.660)
LDH U/L mediana (RIQ)	285 (203-347)	305 (272-348)
Ferritina ng/mL mediana (RIQ)	77 (20-194)	686 (255-1.392)

TRATAMIENTO DE COVID-19 EN PEDIATRÍA

Al día de hoy no existe tratamiento para tratar la infección por SARS-CoV-2 en población pediátrica; en contraparte, algunos fármacos antivirales para pacientes adultos se han autorizado, basados en resultados de estudios clínicos controlados

que han demostrado ciertas ventajas en comparación con placebo. Por dicho motivo, el tratamiento en niños deberá ser individualizado y establecerse de acuerdo con los distintos escenarios clínicos, edad, padecimiento actual y comorbilidades.

En ausencia de un tratamiento específico, el manejo debe dirigirse a mantener la estabilidad hemodinámica y ventilatoria del paciente con las medidas de soporte necesarias, debiendo evitarse el uso inadecuado de antibióticos.

Dentro de las herramientas diagnósticas, al momento de compararse con procalcitonina, la proteína C reactiva ha mostrado ser de menor utilidad como biomarcador de infección bacteriana.

En el caso de observarse leucocitosis, neutrofilia, procalcitonina elevada y una imagen sugestiva en la radiografía de tórax, se debe considerar el iniciar tratamiento dirigido para neumonía bacteriana.

Algunos de los fármacos evaluados a lo largo de la pandemia son:

TRATAMIENTOS ANTIVIRALES

(Aprobados en adultos)

Remdesivir: *In vitro*, ejerce potente actividad antiviral contra SARS-CoV-2. Es análogo nucleósido y una prodroga que actúa como inhibidor del ARN polimerasa dependiente de ARN. Su mecanismo de acción es por medio de la competición con el ATP por la incorporación de cadenas nacientes de ARN viral y al no causar terminación inmediata de la cadena, el medicamento evade la corrección por exoribonucleasa viral.

Ha sido aprobado como tratamiento para COVID-19 en algunos países del mundo; en EUA la FDA lo aprobó para su uso en adultos y pacientes pediátricos hospitalizados mayores de 12 años y peso mayor a 40 kg. También, se aprobó su uso de emergencia para pacientes con peso mayor o igual a 3.5 kg. La dosis recomendada para pacientes hospitalizados pediátricos con peso < 40 kg es de 5 mg/kg inicial y 2.5 mg/kg a partir del día dos, con duración de 5 a 10 días en pacientes que reciben ventilación mecánica.

Fármacos NO aprobados para el tratamiento de COVID-19

-Ivermectina: fármaco antiparasitario empleado en el tratamiento de enfermedades como helmintiasis, oncocercosis y escabiosis con excelente perfil de seguridad. ⁽⁷⁷⁾

Se considera como mecanismo de acción propuesto para el tratamiento de COVID-19 a través de la inhibición de proteínas alfa/beta-1 nucleares de transporte del huésped, que forman parte del proceso de transporte intracelular que el virus utiliza para infectar al huésped. ⁽⁷⁸⁾

Estudios de farmacocinética y farmacodinamia sugieren que para alcanzar concentraciones en plasma necesarias para una eficacia antiviral, se necesitaría dosis hasta 100 veces mayores a las aprobadas para uso en humanos. ^(79,80)

El fármaco parece acumularse en tejido pulmonar y las concentraciones en plasma son mucho menores a 2 microgramos lo cual corresponde a la mitad de la concentración máxima inhibitoria contra SARS-CoV-2 *in vitro*.⁽⁸¹⁾

En guías de tratamiento para COVID-19 de los institutos nacionales de salud de los EUA, el 14 de enero de 2021, después de la revisión de datos clínicos de estudios publicados que utilizaron ivermectina para tratamiento, se concluyó que en la mayoría de los estudios el número de pacientes fue reducido, se emplearon diferentes esquemas y dosis y en general también recibían otros medicamentos (doxiciclina, hidroxicloroquina, azitromicina, zinc y corticosteroides), por lo que la eficacia es difícil de evaluar. Además, tampoco se indica la gravedad de la enfermedad y el desenlace de los pacientes, concluyendo que hay datos insuficientes para hacer una recomendación a favor o en contra del uso de ivermectina para el tratamiento de COVID-19.⁽⁸²⁾

-Hidroxicloroquina: Fármaco antimalárico, análogo de la cloroquina, utilizada en el tratamiento de enfermedades autoinmunes como LES y artritis reumatoide.

Tiene la capacidad de bloquear la infección viral a través de la inhibición de enzimas requeridas para la replicación viral, interferir con la glucosilación del receptor celular específico de SARS-CoV-2, así como en procesos de ensamblaje, transporte de proteínas virales y liberación del virus.⁽⁸³⁾

Se han descrito otros mecanismos entre los que se encuentran: la potencial inhibición del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2, acidificación de la membrana de célula receptora que impide la adhesión viral y un efecto inmunomodulador en la liberación de citocinas inflamatorias.⁽⁸⁴⁾ Se han descrito menos efectos adversos como prolongación del intervalo QT e interacciones medicamentosas, al ser comparada con la cloroquina.

La hidroxicloroquina sola y asociada con azitromicina han sido evaluadas en múltiples estudios clínicos aleatorizados, siendo el estudio RECOVERY uno de los principales, donde se trató con hidroxicloroquina 7513 pacientes durante 9 días o hasta el egreso; la mortalidad a 28 días no tuvo diferencia estadísticamente significativa con pacientes que no la recibieron. Además, aquellos que recibieron el tratamiento tuvieron mayor estancia hospitalaria y fueron más propensos a requerir intubación.⁽⁸⁵⁾ La recomendación actual es no utilizarla en pacientes hospitalizados y en los ambulatorios sólo se recomienda en el contexto de ensayos clínicos aleatorizados en pacientes adultos con COVID-19.⁽⁸⁶⁾

-Lopinavir/ritonavir: es un inhibidor de proteasas, enzimas clave para el procesamiento de diferentes poliproteínas de los coronavirus. Considerando la similitud de SARS-CoV y MERS-CoV se pudo determinar que Lopinavir disminuye la actividad *in vitro* de SARS-CoV al bloquear un paso posterior al ingreso del virus a la célula huésped e impedir su replicación. Al ser un inhibidor del citocromo P450 es capaz de aumentar las concentraciones de medicamentos metabolizados por esta enzima, por lo cual existe riesgo de toxicidad.

Actualmente no se recomienda su uso fuera del contexto de ensayos clínicos aleatorizados, además de que no existe información sobre la eficacia en su uso para tratamiento de COVID-19 en pacientes pediátricos. ⁽⁸⁷⁾

-Corticosteroides. En el curso de COVID-19, los pacientes desarrollan una respuesta sistémica inflamatoria que conduce a lesión pulmonar y disfunción multiorgánica, por lo cual se ha evaluado el uso de esteroides.

En el estudio RECOVERY se demostró que la mortalidad a 28 días era menor en los pacientes que recibieron dexametasona durante 10 días comparada con los que recibieron únicamente tratamiento de soporte, siendo esto observado en pacientes que recibían ventilación mecánica invasiva u oxígeno suplementario al momento de enrolarse a RECOVERY; sin embargo, no se observó beneficio entre quienes no requerían oxígeno suplementario ⁽⁸⁸⁾. De no tener disponibilidad de algún esteroide, se puede sustituir por algún otro esteroide, sin dejar de considerar sus equivalencias, teniendo preferencia sobre los de acción intermedia como prednisona y metilprednisolona ⁽⁸⁹⁾ vigilando posibles efectos secundarios asociados; por lo que no se recomienda su empleo en pacientes estables, ni en población pediátrica al no haber podido evaluarse de manera correcta aspectos sobre su eficacia y seguridad, tras no incluirse un número suficiente de pacientes pediátricos en RECOVERY.

-Inmunomoduladores y Hemoderivados: No se cuenta con evidencia de beneficio en la inmunomodulación en COVID-19 leve a moderado. En casos graves, existen algunas situaciones en las que el paciente podría beneficiarse con su uso, especialmente si hay evidencia de hiperinflamación (clínicamente o por laboratorio) y de progresión de la enfermedad a un estado grave o crítico. (Tabla 7) ⁽⁵⁾

TABLA 7 Uso sugerido de inmunomodulación

Evidencia de estado de hiperinflamación	Deterioro progresivo o riesgo de falla orgánica
Fiebre sostenida o recurrente	Alteraciones cardíacas -Pro BNP o troponinas elevadas -Inestabilidad hemodinámica que no responde a vasopresores -Lactato elevado -Evidencia de cardiomiopatía -Arritmias
Hepatomegalia, esplenomegalia o linfadenopatía	Alteraciones respiratorias -PaO ₂ /FiO ₂ alterado -Aumento de los requerimientos de O ₂ rápidamente progresivo
Niveles elevados de Ferritina y/o Proteína C reactiva	Evidencia de coagulopatía -Dímero D elevado -Trombocitopenia -TP o TPT prolongados
Hipofibrinogenemia	Alteración del estado mental

-Inmunoglobulina humana (no específica vs SARS-CoV-2). No se tiene clara evidencia respecto a su utilidad en el tratamiento para COVID-19, sobre todo en enfermedad leve o moderada. En población pediátrica su uso es ampliamente conocido incluyendo enfermedad de Kawasaki, es considerada segura, por lo que ha sido utilizada como tratamiento de PIMS ⁽⁹⁰⁾

-Plasma obtenido de pacientes convalecientes. Se obtiene de pacientes recuperados de COVID-19, siendo empleado como tratamiento empírico en enfermedades como ébola, MERS, SARS-CoV y H1N1. Proponiéndose que podría ayudar a la supresión viral y modificar la respuesta inflamatoria ⁽⁹¹⁾

No tiene suficiente evidencia de utilidad en ensayos clínicos aleatorizados, sugiriendo algunos de éstos, que el plasma con títulos elevados de anticuerpos puede ser de mayor beneficio que el plasma con títulos bajos en pacientes no intubados a los que se les administra en las primeras 72 horas del diagnóstico ⁽⁹²⁾, al día de hoy no se recomienda el uso.

-Inhibidores de IL-1. No se cuenta con información de ensayos clínicos aleatorizados que involucren su empleo para tratamiento de pacientes con COVID-19. Anakinra es un antagonista del receptor humano recombinante de IL-1, aprobado por la FDA para manejo de artritis reumatoide. A pesar de que el empleo en población pediátrica con patología reumatológica es amplio, no existe información sobre el tratamiento para COVID-19.

-Inhibidores de IL-6. IL-6 es producida por varios tipos de células, incluidos linfocitos, monocitos y fibroblastos. La infección por SARS-CoV-2 induce producción de IL-6 dosis dependiente desde células epiteliales bronquiales.

Está involucrada en la activación de células T, inducción de secreción de inmunoglobulina, inicio de síntesis de proteínas de fase aguda hepática y precursor hematopoyético de proliferación celular y estimulación de la diferenciación.

El estado proinflamatorio y falla respiratoria asociada con COVID-19 puede asociarse a un aumento en la liberación de citocinas traducido en niveles elevados de IL-6 en sangre ⁽⁹³⁾ Al día de hoy, existen dos tipos de inhibidores de IL-6 aprobados: anticuerpos monoclonales antirreceptor de IL-6 (tocilizumab y sarilumab) y anticuerpos monoclonales anti-IL-6 (siltuximab).

En una revisión sistemática involucrando adultos, en quienes se administró tocilizumab, se observó aparente mejoría clínica, radiológica, incremento de linfocitos y disminución de niveles de proteína C reactiva; sin embargo, el estudio no comparó contra un grupo control y no se reportaron los efectos adversos. Otro estudio prospectivo en adultos hospitalizados con COVID-19 grave, con criterios de inclusión a aquéllos con proteína C reactiva elevada, alteraciones pulmonares, desaturación < 93% al aire ambiente o PaO₂/FiO₂ < 300 mmHg, así como ferritina, dímero D y DHL elevada, se les administró tocilizumab IV o SC. La mortalidad fue 11%. No obstante, todos los pacientes recibieron tratamiento con inhibidor de

proteasas. Contemplando lo anterior y los efectos adversos asociados como perforación gastrointestinal, reacciones a la infusión y hepatotoxicidad, se debe tener precaución en pacientes con trombocitopenia y neutropenia. Actualmente se necesitan más estudios para recomendar su uso, especialmente en niños. Por lo anteriormente descrito, no se recomienda su empleo fuera de ensayos clínicos aleatorizados. ⁽⁹⁴⁾

-Anticoagulación: El riesgo de eventos tromboticos en niños es menor que el observado en adultos. Sin embargo, directrices actuales, sugieren la administración de heparina de bajo peso molecular subcutánea (enoxaparina) para profilaxis (si no existen contraindicaciones) para niños hospitalizados con COVID-19 (incluyendo PIMS) con niveles elevados de dímero D y factores de riesgo de trombosis (enfermedad oncológica activa, antecedentes personales o familiares de eventos tromboembólicos, obesidad), disfunción severa de ventrículo izquierdo (FE < 30%) o pacientes graves que no pueden deambular.

En niños con inestabilidad hemodinámica y afección renal, se sugiere heparina no fraccionada en infusión IV como profilaxis. En pacientes con profilaxis anticoagulante previa al ingreso, se debe considerar cambiar a dosis de tratamiento anticoagulante. ^(95,96)

SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO PEDIÁTRICO (PIMS)

Se han demostrado manifestaciones clínicas de hiperinflamación asociadas con infección por SARS-CoV-2 parecidas a una enfermedad de Kawasaki, las cuales han sido denominadas como síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico, con espectro de signos y síntomas de severidad variable. ⁽⁹⁷⁾

Los primeros reportes, fueron descritos en Londres, en 8 pacientes con fiebre, síntomas gastrointestinales y datos de choque, 5 de ellos presentaron conjuntivitis y exantema sin documentarse síntomas respiratorios en ninguno de ellos.

Respecto a la patogenia de esta enfermedad, existe una hipótesis acerca de una replicación viral diseminada sustentada por la detección de ARN de SARS-CoV-2 y partículas virales en biopsias de tejido. El manejo debe ser multidisciplinario, incluyendo terapia intensiva, infectología, hematología y reumatología. ⁽⁹⁸⁾

DATOS DE LABORATORIO DE PIMS-TS Y ESTUDIOS DE IMAGEN

Durante el cuadro agudo, en algunos pacientes existe una prueba positiva para SARS-CoV-2 por RT-PCR, convivencia con pacientes que hayan padecido COVID-19, pero en la mayoría se documenta exposición previa a través de anticuerpos IgG e IgM positivos

Pocos son los casos donde no se encuentran antecedentes de exposición ni de infección previa, pudiendo traducir que el cuadro clínico puede presentarse como postinfeccioso. Debido a ello, el abordaje debe incluir marcadores de inflamación, evaluación para afección miocárdica e hipercoagulabilidad y descartarse otras

causas infecciosas mediante toma de hemocultivos, urocultivo, detección de otros virus respiratorios por PCR, carga viral para VEB, CMV, adenovirus, parvovirus, enterovirus y VIH. Se solicitará radiografía de tórax, electrocardiograma, ecocardiograma, y ultrasonido abdominal en caso de presentar síntomas abdominales ⁽⁹⁹⁾

TRATAMIENTO DE PIMS

Es de suma importancia, un reconocimiento temprano, manejo inicial, estabilización de paciente y referencia oportuna teniendo ello implicaciones trascendentales en el desenlace. ^(100,101) por lo que se propuso la siguiente clasificación para el diagnóstico basado en recomendaciones del Royal College of Pediatrics and Child Health del Reino Unido. (Tabla 5)

TABLA 5. Criterios para el diagnóstico de síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico.

<p>Organización Mundial de la Salud</p>	<p>Niños y adolescentes < 19 años con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre > 3 días de duración más dos de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - Exantema, conjuntivitis bilateral, alteraciones mucocutáneas (oral, pies y manos) - Hipotensión o choque - Alteraciones gastrointestinales (diarrea, vómito o dolor) • Datos de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis, alteraciones coronarias o elevación de troponina, péptido natriurético cerebral • Evidencia de coagulopatía (trombocitopenia, dímero D elevado) • Elevación de reactantes de fase aguda (proteína C reactiva; VSG y procalcitonina) <p>Sin otra causa infecciosa que lo explique</p>
<p>Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC- EUA)</p>	<p>Menores de 21 años con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre cuantificada de 38 °C o subjetiva de al menos 24 horas de duración • Enfermedad severa con compromiso multisistémico (cardiaco, renal, respiratorio, hematológico, gastrointestinal y neurológico) • Evidencia de inflamación: PCR, VSG, fibrinógeno, procalcitonina, DHL elevada, IL-6, linfopenia e hipalbuminemia) <p>Sin otra causa que lo explique</p> <p>Incluir pacientes con criterios de enfermedad de Kawasaki</p>
<p>Royal College of Pediatrics and Child Health (Reino Unido)</p>	<p>Cualquier niño con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre persistente • Evidencia de afección multisistémica <p>Sin otra causa infecciosa que lo explique</p> <p>Incluir pacientes con criterios de enfermedad de Kawasaki</p>

El tratamiento se sugiere sea de la siguiente manera:

1- PIMS-TS con manifestaciones de enfermedad tipo Kawasaki (completo o incompleto)

- Primera línea: inmunoglobulina humana 2 gr/kg (1 sola dosis o dividida).
- Segunda línea: inmunoglobulina humana + metilprednisolona 10-30 mg/kg/día.
- Tercera línea: Tocilizumab (en ensayos clínicos controlados).

Además, se debe iniciar tratamiento antiagregante y continuarlo durante 6 semanas.

2- PIMS-TS con manifestaciones inespecíficas

Individualizar, decidir vigilancia o inicio de tratamiento de acuerdo con gravedad.

- Primera línea: inmunoglobulina humana 2 g/kg (1 sola dosis o dividida).
- Segunda línea: segunda dosis de inmunoglobulina humana. Metilprednisolona 10 mg/kg/día. ⁽¹⁰¹⁾

CRITERIOS DE EGRESO HOSPITALARIO

No se cuenta con un consenso que establezca criterios para el egreso hospitalario de un paciente con COVID-19, por lo anterior es importante individualizar cada caso considerando las patologías de base, cuadro clínico, duración de la excreción del virus, así como riesgos asociados al prolongar la estancia hospitalaria. Además es necesario orientar a los padres sobre los cuidados a llevar, indicaciones y aspectos relacionados a aislamiento en caso de aún ser necesario.

En dicho tenor, algunos aspectos de utilidad para considerar el egreso hospitalario podrían ser: paciente afebril durante más de 24 horas; sin necesidad de oxígeno suplementario por más de 24 horas; mejoría clínica y de laboratorio; adecuada tolerancia a alimentación; cercanía de unidades hospitalarias para recibir atención urgente en caso necesario; y factibilidad de completar el tratamiento en domicilio.

Consideraciones al egreso

Han sido reportados de manera frecuente síntomas posteriores a la resolución del cuadro por COVID-19 que incluyen encefalopatía, fatiga, cefalea, alteraciones del ciclo sueño-vigilia, mialgias y artralgias, problemas respiratorios, trastornos relacionados al ritmo cardiaco, pericarditis, disgeusia, anosmia, exantema transitorio

Prevención

Las recomendaciones sobre uso de mascarillas en niños de acuerdo con las recomendaciones de la OMS son:

1. Uso en mayores de cinco años, explicado por la adquisición de hitos del desarrollo, que permita un uso correcto de las mismas con mínima ayuda por un adulto, así como mínima manipulación por parte del niño.
2. No usarla en niños con problemas cognitivos o respiratorios.
3. En niños de 6 a 11 años deberá evaluarse su capacidad para la colocación correcta de la mascarilla y supervisión de un adulto.
4. Niños a partir de 12 años deberán seguir las recomendaciones para adultos.
5. Niños con retraso en el neurodesarrollo, problemas auditivos o dificultad en el aprendizaje, en los que el uso de mascarillas podría condicionar mayor dificultad en el aprendizaje, se debe evaluar el riesgo y deberán ofrecerse alternativas como caretas o mascarillas transparentes.

Vacunas

En la actualidad contamos con un amplio abanico de biológicos destinados a la prevención de la infección por SARS-CoV-2, los cuales distintos mecanismos de acción, pero compartiendo adecuados porcentajes para la prevención de enfermedad leve y previniendo con gran eficacia contra formas graves de la enfermedad; inicio su aplicación en población adulta tras haber superado las fases de investigación necesarias. Posterior a ello se comenzó a plantear la posibilidad de su aplicación a población pediátrica, por lo que se pusieron en marcha múltiples ensayos clínicos en diversas partes del mundo, habiéndose declarado por OMS y otras organizaciones como la CDC que se ha encontrado evidencia suficiente que se puede aplicar dicha vacuna en mayores de 12 años, siendo el biológico fabricado por Pfizer BioNTech (base ARN mensajero, necesita de 2 dosis, con intervalo de 3-

4 semanas entre la primera y segunda dosis, con efectividad promedio para prevención de 87.7% para formas leves, 97.1% formas moderadas y 98.2% formas graves) ⁽¹⁵⁰⁾ se encuentra en estudio, la necesidad de una tercera aplicación para mantener adecuada protección. Ha recibido aprobación por autoridades sanitarias de nuestro país para su aplicación en niños de 12 a 17 años con enfermedades crónicas o inmunosupresión a partir de octubre 2021, con lo cual se podría lograr un mejor control del número de casos de infección por SARS-CoV-2.

ANTECEDENTES

Entre marzo y septiembre de 2020 Morilla y colaboradores en Asunción, realizaron un estudio observacional descriptivo retrospectivo de pacientes de 0- 18 años, con una muestra de 56 pacientes, el 37,5% menores de 2 años, 32% con comorbilidad y 52 % con un contacto cercano. Se hospitalizó el 51,8%. La mediana de tiempo de hospitalización fue 48 (P25 6- P75 90) horas. El cuadro clínico predominante fue la infección de vías aérea superiores. El 9% presentó un cuadro severo o crítico, y el 5,4% ingresó a terapia intensiva. Hubo 1 fallecido con una neoplasia cerebral, llegando a la conclusión de que más de un tercio de los pacientes era menor de 2 años y una igual proporción presentó comorbilidad. Los signos y síntomas clínicos fueron principalmente inespecíficos y los complejos sindromáticos variados. La mayoría presentó un cuadro leve, aunque siete niños tuvieron una afección severa. La forma clínica más frecuente fue la afectación de vías aéreas superiores seguido de neumonía y cuadros diarreicos ⁽¹⁵¹⁾. Por su parte Rodríguez y su equipo de colaboradores en una unidad de referencia pediátrica en Lima, un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo con 125 pacientes con infección por SARS-CoV-2, entre un mes a catorce años de edad, hospitalizados entre los meses de marzo a agosto del 2020 del cual el 18,4% presentaron enfermedad crítica y 16,8% PIMS donde fue más frecuente la ausencia de comorbilidades y el antecedente de contacto epidemiológico. Tanto el grupo en estado crítico como del grupo con PIMS, en comparación con los que no tuvieron estas condiciones, presentaron menores recuentos de linfocitos y plaquetas, y mayores valores de proteína C reactiva, ferritina y dímero D. Seis niños de los 125 fallecieron⁽¹⁵²⁾. Una segunda serie realizada en el país inca, fue realizada por Llaque y colaboradores realizaron un estudio descriptivo retrospectivo en pacientes menores de 18 años con diagnóstico de COVID-19 tratados de manera ambulatoria o en hospitalización de un hospital de tercer nivel desde marzo-mayo de 2020, se excluyeron los niños ingresados a cuidados intensivos, fue una muestra de 33 pacientes, de los cuales 57,6% fueron varones con media de edad de 4,8 años, donde el 81,8% tuvo contacto epidemiológico y periodo de incubación promedio de 7 días, 60.6% tuvieron enfermedades concomitantes y un 93,9% presentó síntomas, siendo los más comunes fiebre y tos. El hemograma y los reactantes de fase aguda así como la radiografía de tórax fueron normales en la mayoría de los casos ⁽¹⁵³⁾.

III.- JUSTIFICACIÓN

En las últimas décadas hemos sido testigo de pandemias, donde se ha observado una morbilidad y mortalidad elevadas, además de problemas sociales y pérdidas económicas considerables. Ante la aparición de SARS-CoV-2 como agente causante de esta pandemia, iniciada a finales de 2019 en el sur de Asia y posteriormente diseminándose al resto del planeta, llegando a nuestro país durante el primer trimestre del 2020, se ha logrado recabar valiosa información a través de la vigilancia epidemiológica, pudiendo pronosticar la gravedad de la enfermedad y el impacto que ocasiona en la población ante una enfermedad infecciosa desconocida previamente.

Desde el inicio de la pandemia, se han logrado diseñar estrategias de prevención y atención de los casos con y sin factores de riesgo, con lo que se ha podido reducir la tasa de infección, así como la morbimortalidad relacionada a la infección por SARS-CoV-2.

Fue factible realizar este estudio que permite conocer el comportamiento clínico y epidemiológico que ha tenido la pandemia, en el grupo de población pediátrica de la UMAE Hospital de pediatría CMNO IMSS, catalogado como un hospital de tercer nivel el cual atiende población del centro y occidente del país, pacientes que viven con múltiples comorbilidades como VIH, hemato-oncológicos, neumopatías, trasplantados de órganos sólidos y aquellos que cursan con algún tipo de inmunodeficiencia primaria o secundaria. Además que en nuestro país no se tiene registro de algún estudio que describa las características clínico epidemiológicas de la población pediátrica durante esta pandemia.

Nuestra unidad hospitalaria, al contar con el apoyo de diversas subespecialidades pediátricas, facilitaron el llevar a cabo este estudio, además de que al ser un centro hospitalario de 3er nivel, los niños con infección por SARS-CoV2 y factores de riesgo importante para complicaciones llegan a ser canalizados en el hospital, lo que abonó a una cantidad de pacientes para este proyecto.

Todos los estudios de laboratorio, gabinete y de biología molecular que se realizaron en nuestros pacientes, fueron solicitados de acuerdo a los protocolos diagnósticos epidemiológicos y clínicos sugeridos por los flujogramas realizados por el IMSS y de vigilancia epidemiológica, para diagnóstico oportuno de infección por SARS-CoV-2 y sus complicaciones por lo que no se requirió de un financiamiento extra ya que estos costos fueron solventados por nuestra unidad hospitalaria.

Esta investigación cumplió con las políticas, lineamientos y objetivos del Instituto Mexicano del Seguro Social y de la Unidad Médica de Alta Especialidad de Pediatría.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La pandemia por COVID-19 ha ocasionado desafortunadamente un gran número de defunciones, así como altos costos en salud pública. Su prevalencia en la edad pediátrica ha ocasionado el aumento de complicaciones en pacientes de alto riesgo, aumentando la tasa de morbilidad secundaria a este virus.

Así como en la pandemia reciente por influenza donde se crearon estrategias para el control de la enfermedad, llegándose a controlar casi en su totalidad; en el contexto de la pandemia por COVID-19 se han creado estrategias para tratar de controlar el crecimiento en el número de casos observados desde el inicio de la contingencia, a través de intervenciones más eficaces para identificar las complicaciones a corto y largo plazo, así como disminuir el número de casos de infección por SARS-CoV-2

Pregunta de Investigación

¿Cuál es el comportamiento clínico-epidemiológico de la infección por SARS-COV2 en la población pediátrica de un hospital de tercer nivel durante 1 de Marzo 2020 al 30 de Septiembre 2021?

V. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la evolución clínica y epidemiológica de pacientes pediátricos hospitalizados con COVID-19 en la Unidad Médica de Alta Especialidad de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente, del IMSS durante el 1 de Marzo 2020 al 31 de Septiembre de 2021

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1.** Describir características epidemiológicas de los pacientes con infección por SARS-CoV-2: grupo etario, género, comorbilidades asociadas, periodo de incubación, tiempo en que recibió atención médica desde el inicio de sintomatología a su llegada al hospital, administración de antibióticos y esteroides, tiempo de estancia hospitalaria y tasa de mortalidad.
- 2.** Caracterizar los síntomas y signos clínicos más frecuentes encontrados en los pacientes pediátricos hospitalizados con infección por SARS COV-2
- 3.** Describir los factores de riesgo encontrados en los casos pediátricos graves y que fallecieron de COVID-19.

4. Identificar si los pacientes con enfermedad respiratoria por COVID 19, presentaron hipoxemia a su llegada a la unidad
5. Señalar las alteraciones de laboratorio más frecuentes encontradas en los pacientes pediátricos hospitalizados con COVID-19 (biometría hemática, gasometría arterial, proteína C reactiva, Dímero D, Ferritina, DHL, Gasometría arterial, procalcitonina, tiempos de coagulación, fibrinógeno, IL-6) al inicio del diagnóstico de infección por SARS COV2 y durante su estancia intrahospitalaria
6. Puntualizar el porcentaje de falsos negativos de la prueba de Antígeno y la PCR para SARS-CoV-2, en los pacientes que posteriormente se corroboraron como casos.
7. Conocer la presencia de coinfección bacteriana o fúngica en pacientes con SARS-CoV-2 hospitalizados.
8. Identificar las características radiográficas y tomográficas de tórax presentadas en los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

-Tipo de estudio: Descriptivo-Retrospectivo

-Universo de estudio: Pacientes pediátricos que entre el 1 de marzo 2020 al 30 de septiembre de 2021 ingresaron a la UMAE HP CMNO IMSS o que estando hospitalizados presentaron cuadro sospechoso de infección por SARS-CoV-2

-Temporalidad: Posterior a ser aceptado el proyecto, se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de COVID-19 en nuestra unidad de marzo 2020 a septiembre de 2021.

-Cálculo de tamaño de muestra: No se realizó cálculo de muestra ya que se incluyeron a todos los pacientes que cumplieron los criterios solicitados durante el periodo establecido.

-Criterios de selección: Se incluyeron todos los pacientes de 1mes a 17 años 11meses de edad, con diagnóstico de COVID-19 confirmado mediante prueba antigénica rápida positiva o PCR-TR de SARS-CoV-2. Del Hospital de pediatría, CMNO. No se incluyeron a pacientes con expedientes incompletos o extraviados; así como los que reportaron resultado negativo para prueba antigénica rápida o PCR-TR de SARS-CoV-2, tras su ingreso o su estancia en la UMAE Hospital de Pediatría.

Definición operacional de las variables

-Dependiente: Complicaciones respiratorias

-Independiente: Componentes de la definición operacional de infección respiratoria aguda grave (IRAG), Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA), neumonía, PILMS, alteración en la BH (en 1 o más líneas celulares), alteración en reactantes de fase aguda (proteína C reactiva; ferritina; procalcitonina, dímero D; fibrinógeno, IL-6), alteración de gases sanguíneos (hipoxemia arterial), identificación de microorganismo aislado ante sospecha de coinfección (hemocultivo, cultivo aspirado bronquial, urocultivo), administración de esteroides posterior al inicio de los síntomas; empleo de antibióticos posterior al inicio de los síntomas; tabaquismo pasivo. Prueba antigénica rápida o PCR-TR para SARS-CoV-2 positivo de exudado nasofaríngeo, Ingreso a UTIP.

-Interviniente: Edad, Género, fiebre, tos, disnea.

Operacionalización de Variables

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Indicador	Prueba estadística
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Cuantitativa discreta	Años y Meses	Media y DS o mediana y rango de acuerdo a distribución de datos
Género	Rango de características físicas, mentales y de conducta relacionados con, y la diferenciación entre la masculinidad y la feminidad	Cualitativa dicotómica	Masculino Femenino	Frecuencias y porcentajes
Fiebre	Aumento de la temperatura corporal >38°C, acompañado de aumento frecuencia cardiaca y respiratoria	Cualitativa dicotómica	Si No	Frecuencias y porcentajes
Tos	Expulsión brusca, violenta y ruidosa del aire contenido en los pulmones producida por la irritación de las vías respiratorias.	Cualitativa dicotómica	Si No	Frecuencias y porcentajes
Disnea	Dificultad para respirar	Cualitativa dicotómica	Si No	Frecuencias y porcentajes
Disgeusia	Alteración en la percepción relacionada con el sentido del gusto	Cualitativa dicotómica	Si No	Frecuencias y porcentajes
Anosmia	Pérdida del sentido del olfato	Cualitativa dicotómica	Si No	Frecuencias y porcentajes
Diarrea	Aumento en la frecuencia de deposiciones (más de 3 en 24 horas) así como de su consistencia	Cualitativa dicotómica	Si No	Frecuencias y porcentajes

Vómito	Expulsión violenta y espasmódica del contenido gastrointestinal a través de la cavidad oral	Cualitativa dicotómica	Si No	Frecuencias y porcentajes
Mialgias	Dolor muscular que puede afectar a uno o varios músculos del cuerpo	Cualitativa dicotómica	Si No	Frecuencias y porcentajes
Exantema relacionado a COVID-19	Manifestaciones dermatológicas asociadas a infección por SARS-CoV-2, siendo erupción morbiliforme, lesiones acrales, urticaria, eritema macular, erupción vesicular, erupción papulo-escamosa, púrpura y livedo reticularis	Cualitativa dicotómica	Si No	Frecuencias y porcentajes
Prueba antigénica para SARS-CoV-2	Prueba diagnóstica basada en la detección de proteínas virales específicas de SARS-CoV-2, como la proteína N y S1 o S2 de la proteína espiga.	Cualitativa dicotómica	Positiva Negativa	Frecuencias y porcentajes
PCR-TR para SARS-CoV2	Prueba diagnóstica utilizada para identificación de material genético de SARS-CoV-2	Cualitativa dicotómica	Positiva Negativa	Frecuencias y porcentajes
Leucocitos totales	Numero de leucocitos medidos en una muestra de sangre	Cuantitativa continua y Cualitativa dicotómica	Miles/ml Si No	Media y DS o mediana y rango de acuerdo a distribución de datos
Plaquetas	Número total de plaquetas en muestra sanguínea	Cuantitativa continua y Cualitativa dicotómica	Miles/ml Si No	Media y DS o mediana y rango de acuerdo a distribución de datos
Neutrófilos	Número total de neutrófilos en muestra sanguínea	Cuantitativa continua y Cualitativa dicotómica	Miles/ml Si No	Media y DS o mediana y rango de acuerdo a distribución de datos
Linfocitos	Número total de linfocitos en muestra sanguínea	Cuantitativa continua y Cualitativa dicotómica	Miles/ml Si No	Media y DS o mediana y rango de acuerdo a distribución de datos
Proteína C reactiva	Marcador sérico inflamatorio medido en sangre (> 10 mg/L)	Cuantitativa continua y Cualitativa dicotómica	mg/L Si No	Media y DS o mediana y rango de acuerdo a distribución de datos
IL-6 Interleucina 6	Citocina secretada por células inmunitarias, mediadora de actividades biológicas	Cuantitativa continua y Cualitativa dicotómica	pg/ml Si No	Media y DS o mediana y rango de acuerdo a distribución de datos
Procalcitonina	Polipéptido sérico que se encuentra en plasma y se eleva en infecciones bacterianas (0,5 ng/ml)	Cuantitativa continua y Cualitativa dicotómica	ng/ml Si No	Media y DS o mediana y rango de acuerdo a distribución de datos

Ferritina	Proteína almacenadora, transportadora y liberadora de hierro mediador de la desregulación inmune, a través de efectos inmunosupresores y proinflamatorios	Cuantitativa continua y Cualitativa dicotómica	ng/ml Si No	Media y DS o mediana y rango de acuerdo a distribución de datos
Dímero D	Es el producto final de la degradación de fibrina que sirve como indicador serológico de activación de la coagulación y del sistema fibrinolítico	Cuantitativa continua y Cualitativa dicotómica	mg/L Si No	Media y DS o mediana y rango de acuerdo a distribución de datos
Fibrinógeno	Proteína soluble del plasma sanguíneo precursor de la fibrina, responsable de la formación de los coágulos de sangre	Cuantitativa continua y Cualitativa dicotómica	mg/dL Si No	Media y DS o mediana y rango de acuerdo a distribución de datos
Hipoxemia arterial	Disminución anormal de la presión parcial de oxígeno en sangre arterial <92 mmHg	Cualitativa dicotómica	Si No	Frecuencias y porcentajes
Uso antibióticos	Empleo de antibióticos desde el inicio de los síntomas o durante su estancia hospitalaria	Cualitativa dicotómica	Si No	Frecuencias y porcentajes
Uso esteroides sistémicos	Empleo de esteroides ante cualquier dato de síntomas respiratorios	Cualitativa dicotómica	Si No	Frecuencias y porcentajes
Tabaquismo pasivo	Persona que pese a no consumir directamente productos derivados del tabaco, aspira sustancias derivadas de la combustión y propagadas del humo que desprende	Cualitativa dicotómica	Si No	Frecuencias y porcentajes
Comorbilidades	Presencia de una o más patologías además de la enfermedad o trastorno primario	Cualitativa dicotómica	Si No	Frecuencias y porcentajes
Empeoramiento de los síntomas	Paciente quien ingresa con datos compatibles con COVID-19, y en las próximas horas o días progresa a datos compatibles con IRAG	Cualitativa dicotómica	Si No	Frecuencias y porcentajes
Insuficiencia Respiratoria aguda grave	Persona de cualquier edad que presente dificultad al respirar, acompañada de fiebre mayor o igual 38°C y tos, con uno o más de los siguientes síntomas: ataque al estado general, dolor torácico y polipnea	Cualitativa dicotómica	Si No	Frecuencias y porcentajes

Desarrollo del estudio

Una vez aceptado este protocolo por los comités de ética en investigación y el comité local de investigación en salud 1302, se seleccionaron los casos que cumplieran con los criterios de inclusión, durante el periodo de 1 de marzo 2020 al 31 de septiembre 2021, a través de la base de datos de los registros de epidemiología; se realizó una base de datos donde se incluyeron: grupo etario, género, comorbilidades asociadas, diagnóstico con prueba antigénica y/o PCR-TR para SARS-CoV-2, clínica presentada, patrón radiológico y gasométrico, cambios hematológicos, reactantes de fase aguda y biomarcadores, coinfecciones, tratamiento antibiótico, administración de esteroide, estancia intrahospitalaria, ingreso a terapia respiratoria, complicaciones presentadas y egresos por defunción. Se complementaron con resultados de laboratorio de bacteriología de la UMAE HP CMNO para identificación de coinfecciones registradas en el periodo estudiado. Se recabaron los resultados de PCR-TR a través de la plataforma SINOLAVE (sistema de notificación en línea para la vigilancia epidemiológica).

Los datos de la hoja de recolección se vaciaron en Microsoft Excel 2010 para realizar una base y se analizarán con estadística descriptiva las variables nominales con frecuencias y porcentajes con mediana y rango de acuerdo a la distribución de los datos.

VII.ASPECTOS ETICOS

El proyecto se sometió para su revisión y dictamen por el Comité de Ética en Investigación de la unidad en que se realizó y Comité Local de Investigación en Salud 1302. De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su última reforma del año 2014, en su título primero, Capítulo Único en su artículo 3, en su sección II y III, este proyecto permitió ampliar el conocimiento de los vínculos de esta enfermedad así como la repercusión en el actuar médico así como su impacto social y con el establecer medidas de prevención y control

Sustentados en el título segundo , Capítulo I, artículo 13 donde por medio de las características de nuestro estudio, se garantizó el respeto a la dignidad, así como la protección de derechos y bienestar de los participantes; apegándonos al artículo 14 en sus secciones I, VI, VII, se siguieron lineamientos científicos y éticos de la investigación médica, siendo este estudio realizado por personal con conocimiento y experiencia en el actuar médico, contando con los recursos humanos y materiales necesarios para garantizar el bienestar de los sujetos en investigación, iniciándose el presente al contar con el dictamen favorable del comité de ética en investigación y el comité local de investigación en salud 1302. Se protegió en todo momento la

privacidad de los participantes con base en el artículo 16. Debido a las características del presente estudio, se clasificó como un estudio sin riesgo de acuerdo al artículo 17.

Esta investigación estuvo a cargo de personal con formación académica y experiencia adecuada para llevar de manera adecuada este estudio, con base en el título sexto en su capítulo único, artículo 113; además de acuerdo a lo establecido en el artículo 116 se llevaron a cabo los procesos descritos para integración del trabajo de investigación; que se mantendrá en resguardo por un periodo de 5 años.

Dado que se trata de un estudio retrospectivo, no hay forma de ubicar a los tutores legales de los pacientes participantes y de solicitar y firmar consentimiento informado. Por lo que apegándonos a la pauta 10 del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas por lo que solicitamos dispensa del consentimiento informado, ya que sin ésta, la investigación será impracticable.

VIII RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Nuestra unidad cuenta con especialistas en epidemiología, así como subespecialistas de las diversas ramas de pediatría Urgencias, Infectología, neumología, hematología, medicina del enfermo pediátrico en estado crítico, reumatología entre otras con experiencia en el manejo de pacientes críticos con comorbilidades. El hospital cuenta con un laboratorio clínico y de microbiología así como con estudios de gabinete para la toma de rayos X y tomografía computarizada para el abordaje y seguimiento de estos pacientes. Además, Se cuenta con pruebas rápidas de Antígeno para SARS COV2 así como con un laboratorio de biología molecular CIBO donde se realizó la PCR nasofaríngea para la identificación del SARS-CoV-2.

Esta investigación no contó con ningún financiamiento, ya que los exámenes de laboratorio realizados a los pacientes fueron de rutina para su atención en el servicio, así mismo los costes derivados de papelería y software se solventaron por los investigadores del proyecto. La captura de los datos de los pacientes se realizaron por el tesista y el equipo de investigadores se encargó de realizar el análisis estadístico y el procesamiento de datos. La redacción y formato del documento final estuvo a cargo de los investigadores asociados.

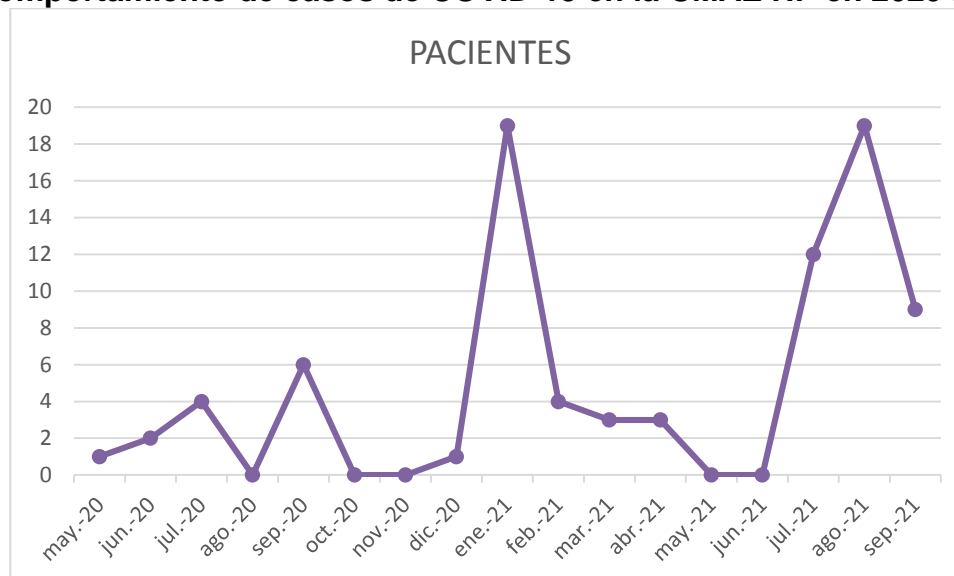
IX. RESULTADOS

Datos sociodemográficos y clínicos

Se evaluaron 83 expedientes de pacientes con definición operacional de COVID-19 y los cuales fueron confirmados mediante prueba antigénica rápida positiva o PCR-TR de SARS-CoV-2 positiva durante el periodo del 1 marzo del 2020 al 30 de septiembre del 2021, todos cumplieron con los criterios de inclusión; en los meses de enero y agosto de 2021 se presentaron el mayor número de casos en nuestra unidad con 19 pacientes por cada mes, mientras que en los meses de agosto, octubre y noviembre de 2020 y mayo y junio de 2021 no se registraron pacientes en nuestra unidad. (Gráfica 1).

GRAFICA 1.

Comportamiento de casos de COVID-19 en la UMAE HP en 2020-2021*



*2020-2021: PERIODO ESTABLECIDO DEL 1 DE MARZO DE 2020 -30 DE SEPTIEMBRE DE 2021.

De los 83 pacientes, que ingresaron con cuadro de COVID-19 confirmado por prueba antigénica o PCR-RT, la edad promedio de los pacientes en el estudio fue de 7 años 11 meses, siendo el sexo masculino (50 pacientes) el que predominó (60.24% vs 39.76%) sobre el femenino (33 pacientes) (Gráfica 2).

En términos generales el grupo conformado por menores de 10 a 14 años representa el mayor número de casos (n=24, 28.92%). (Gráfica 3).

Se observa en la distribución de casos, según grupo de edad y sexo, para el sexo femenino un mayor número de casos en el grupo conformado por menores de 1 a 4 años, para el sexo masculino el mayor número de casos se ubicó en el grupo conformado por menores entre los 10 y 14 años. (Tabla 1).

TABLA 1.
Distribución de casos de acuerdo a grupo de edad y sexo

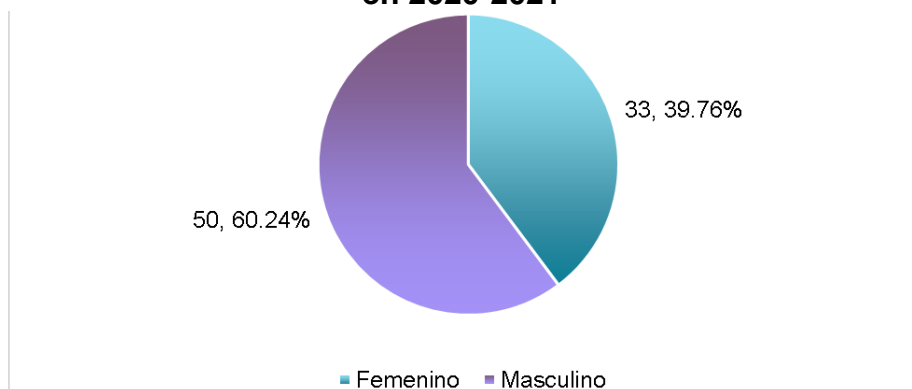
Fuente: SINOLAVE.

Grupo de edad	Femenino		Masculino		Total general	
	Casos	%	Casos	%	Casos	%
Menor a 1 año	3	9.09%	5	10.00%	8	9.64%
1 a 4 años	10	30.30%	12	24.00%	22	26.51%
5 a 9 años	6	18.18%	14	28.00%	20	24.10%
10 a 14 años	9	27.27%	15	30.00%	24	28.92%
Más de 15 años	5	15.15%	4	8.00%	9	10.84%
Total general	33	100.00%	50	100.00%	83	100.00%

El tiempo promedio en que los pacientes acudieron a atención médica desde el inicio de los síntomas fue de 2.7 días. Un 68.67% (57 pacientes) no presentaron complicaciones respiratorias, mientras que el 31.33% (26 pacientes) presentaron alguna complicación respiratoria (Gráfica 4 y Tabla 2); del total de 83 pacientes 19.27% (16 pacientes) presentaron complicaciones respiratorias que evolucionaron a insuficiencia respiratoria grave y 13.25% (11 pacientes) evolucionaron a SDRA.

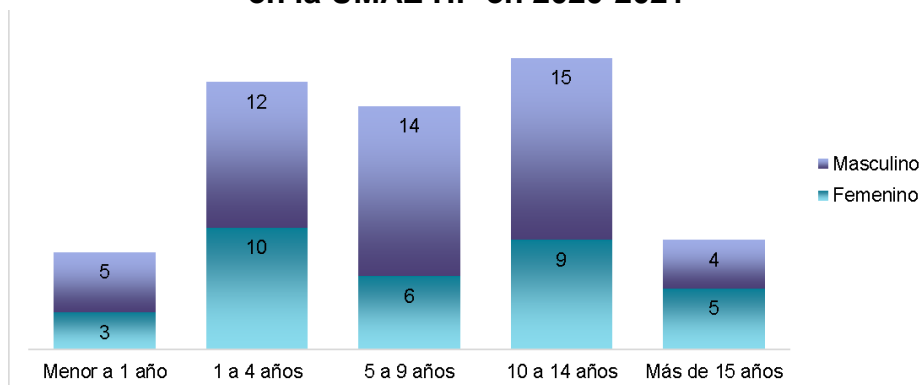
GRAFICA 2.

Distribución de casos por sexo de pacientes con COVID-19 en la UMAE HP en 2020-2021*



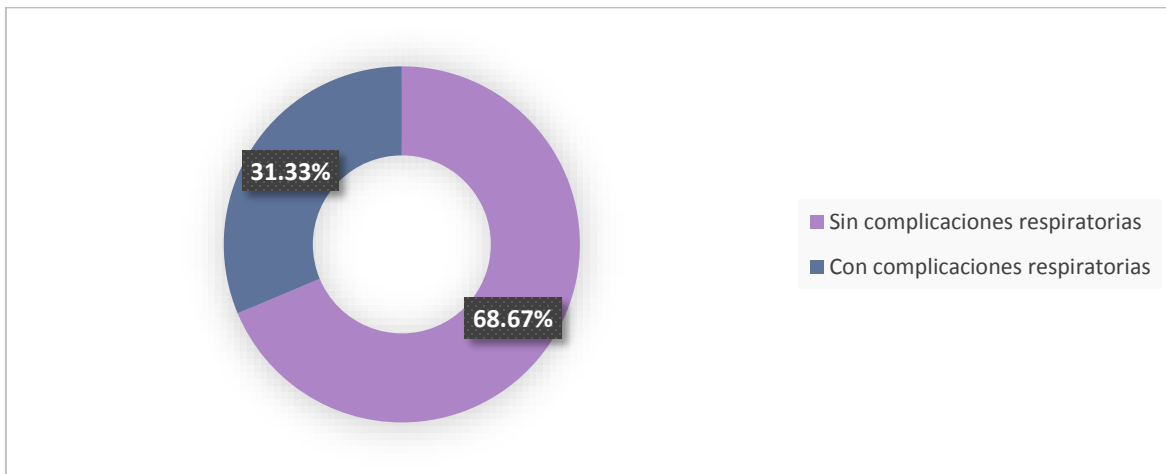
GRAFICA 3.

Distribución de casos por grupos de edad y sexo de pacientes con COVID-19 en la UMAE HP en 2020-2021*



GRAFICA 4.

Evolución respiratoria de pacientes con COVID-19 en la UMAE HP en 2020-2021*



*2020-2021: PERIODO ESTABLECIDO DEL 1 DE MARZO DE 2020 -30 DE SEPTIEMBRE DE 2021.

TABLA 2.

Evolución respiratoria de pacientes con COVID-19 en UMAE HP de 2020-2021

Características	Todos los casos N = 83 (100%)	Sin complicaciones respiratorias N = 57 (68.67%)	Con complicaciones respiratorias N = 26 (31.33%)
Edad promedio	7 años 9 meses	7 años 7 meses	9 años 6 meses
Sexo			
• Mujer	33 (39.76%)	22 (26.51%)	11 (13.25%)
• Hombre	50 (60.24%)	35 (42.16%)	15 (18.08%)
Atención médica	2.7 días	2.9 días	2.1 días

Comorbilidades medicas preexistentes

De los 83 pacientes, 66 (79.52%) de ellos presentaba alguna condición médica preexistente. En términos generales, se presentaron 2 comórbidos en la mayoría de los casos. Al momento de realizar la distribución de acuerdo con el sexo, para las mujeres la presencia de 2 comórbidos representó la mayor frecuencia (n=13, 39.39%); en el grupo conformado por hombres se identificó una distribución igual (n=15, 30.00%) en la presencia de uno y dos comórbidos. (Tabla 3)

En las comorbilidades médicas más frecuentes, la Leucemia Linfoblástica Aguda fue la que mayor predominio (18 pacientes), seguido de epilepsia (10 pacientes). (Tabla 4)

TABLA 3

Características de los pacientes con COVID-19 según género y número de comorbilidades preexistentes en UMAE HP del 2020-2021

Número de comorbidos	Femenino		Masculino		Total general	
	# casos	%	# casos	%	# casos	%
Sin comorbidos	5	15.15%	12	24.00%	17	20.48%
1 comorbido	8	24.24%	15	30.00%	23	27.71%
2 comorbidos	13	39.39%	15	30.00%	28	33.73%
3 comorbidos	4	12.12%	5	10.00%	9	10.84%
4 comorbidos	2	6.06%	2	4.00%	4	4.82%
5 comorbidos	1	3.03%	1	2.00%	2	2.41%

*2020-2021: PERIODO ESTABLECIDO DEL 1 DE MARZO DEL 2020 -30 DE SEPTIEMBRE DEL 2021.

TABLA 4

Características de los pacientes con COVID-19 y tipo de comorbilidad preexistente del 2020-2021

Comorbilidad preexistente	Todos los casos N=66	Complicaciones respiratorias N=25	Sin complicaciones respiratorias N=41
Leucemia Linfoblástica Aguda	18 (27.27%)	7 (28%) *(5 de ellos cursaron con Neutropenia Febril y 1 con Síndrome de Lisis Tumoral)	11 (26.82%) *(6 de ellos cursaron con Neutropenia Febril)
Síndromes epilépticos	10 (15.15%)	5 (20%)	5 (12.19%)
Tabaquismo pasivo	5 (7.57%)	4 (16%)	1 (2.44%)
Neumopatía crónica aspirativa	5 (7.57%)	3 (12%)	2 (4.87%)
Enfermedad Renal Crónica	5 (7.57%)	1 (4%)	4 (9.75%) *(2 de ellos Post trasplantados renales y con disfunción de injerto)
Desnutrición Crónica	5 (7.57%)	1 (4%)	4 (9.75%)
Parálisis Cerebral Infantil (PCI)	5 (7.57%)	3 (12%)	2 (4.87%)
Tumores malignos de SNC	4 (6.06%)	2 (8%)	2 (4.87%) *(1 cursó con Neutropenia febril)
Asma	4 (6.06%)	1 (4%)	3 (7.31%)
Persistencia de conducto arterioso	4 (6.06%)	2 (8%)	2 (4.87%)
Síndromes dismórficos	4 (6.06%)	0 (0%)	4 (9.75%) (3 pacientes con Sx.Down y 1 con Sx. Cornelia de Lange)
Hipotiroidismo	3 (4.54%)	1 (4%)	2 (4.87%)
Lupus Eritematoso Sistémico	2 (3.03%)	1 (4%)	1 (2.44%)

Hepatitis Autoinmune	2 (3.03%)	1 (4%) *(Desarrolló falla hepática)	1 (2.44%)
Displasia Broncopulmonar	2 (3.03%)	1 (4%)	1 (2.44%)
Hipertensión arterial pulmonar	2 (3.03%)	1 (4%)	1 (2.44%)
Apendicitis	2 (3.03%)	1 (4%) *(requirió derivación intestinal)	1 (2.44%)
ERGE	2 (3.03%)	1 (4%)	1 (2.44%)
Enfermedad de Hirschsprung	1 (1.51%)	0 (0%)	1 (2.44%)
Síndrome de Intestino Corto	1 (1.51%)	0 (0%)	1 (2.44%)
Hipertensión Arterial Sistémica	1 (1.51%)	1 (4%)	0 (0%)
Atresia de Vías Biliares	1 (1.51%)	0 (0%)	1 (2.44%)
Sangrado de Tubo Digestivo Alto	1 (1.51%)	0 (0%)	1 (2.44%)
Comunicación Interventricular	1 (1.51%)	1 (4%)	0 (0%)
Comunicación Interauricular	1 (1.51%)	1 (4%)	0 (0%)
Atresia pulmonar	1 (1.51%)	1 (4%)	0 (0%)
Hiperplasia suprarrenal congénita	1 (1.51%)	0 (0%)	1 (2.44%)
Tuberculosis	1 (1.51%)	1 (4%) *(Miliar)	0 (0%)
Enfermedad de Wilson	1 (1.51%)	0 (0%)	1 (2.44%)
Leucemia Promielocítica Aguda	1 (1.51%)	1 (4%) *(Cursó con Neutropenia febril)	0 (0%)
Leucemia Mieloide Aguda	1 (1.51%)	0 (0%)	1 (2.44%) *(cursó con Neutropenia febril)
Leucemia Mieloide Crónica	1 (1.51%)	0 (0%)	1 (2.44%)
Linfomas	1 (1.51%)	1 (4%) *(De Burkitt)	0 (0%)
Osteosarcoma	1 (1.51%)	0 (0%)	1 (2.44%) *(cursó con Neutropenia febril)
Taquicardia Supraventricular	1 (1.51%)	0 (0%)	1 (2.44%)

*2020-2021: PERIODO ESTABLECIDO DEL 1 DE MARZO DEL 2020 -30 DE SEPTIEMBRE DEL 2021

Dentro de la sintomatología referida, la fiebre fue el síntoma más frecuente (n=70, 84.34%), el menos frecuente fue el exantema con 3 (3.61%) casos. (Tabla 5).

TABLA 5

Distribución de sintomatología reportada de los pacientes con COVID-19 en UMAE HP del 2020-2021

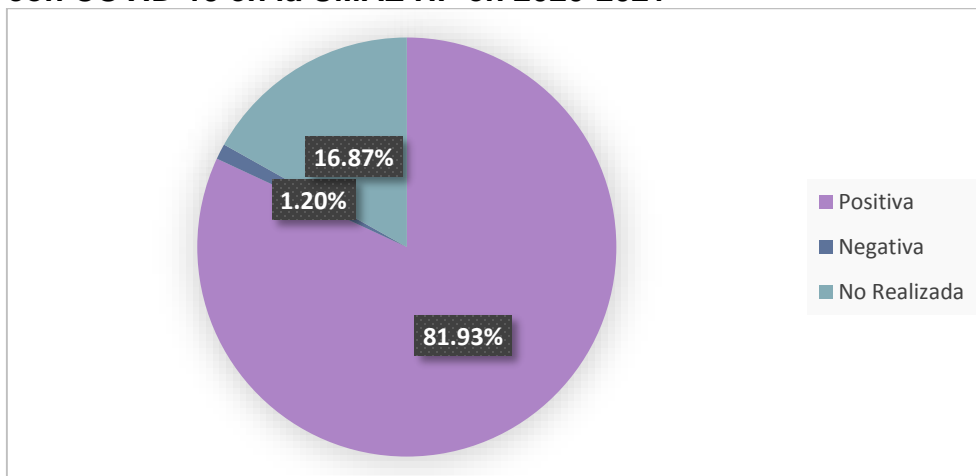
Variable	Frecuencia	%
Fiebre	Sí	70 84.34%
	No	13 15.66%
Odinofagia	Sí	17 20.48%
	No	66 79.52%
Tos	Sí	37 44.58%
	No	46 55.42%
Disnea	Sí	18 21.69%
	No	65 78.31%
Disgeusia	Sí	4 4.82%
	No	79 95.18%
Anosmia	Sí	4 4.82%
	No	79 95.18%
Diarrea	Sí	16 19.28%
	No	67 80.72%
Vómito	Sí	12 14.46%
	No	71 85.54%
Mialgias	Sí	8 9.64%
	No	75 90.36%
Exantema	Sí	3 3.61%
	No	80 96.39%

DIAGNOSTICO

Se documentó en 68 casos (81.93%) la realización de prueba antigénica rápida (Gráfica 5).

GRAFICA 5.

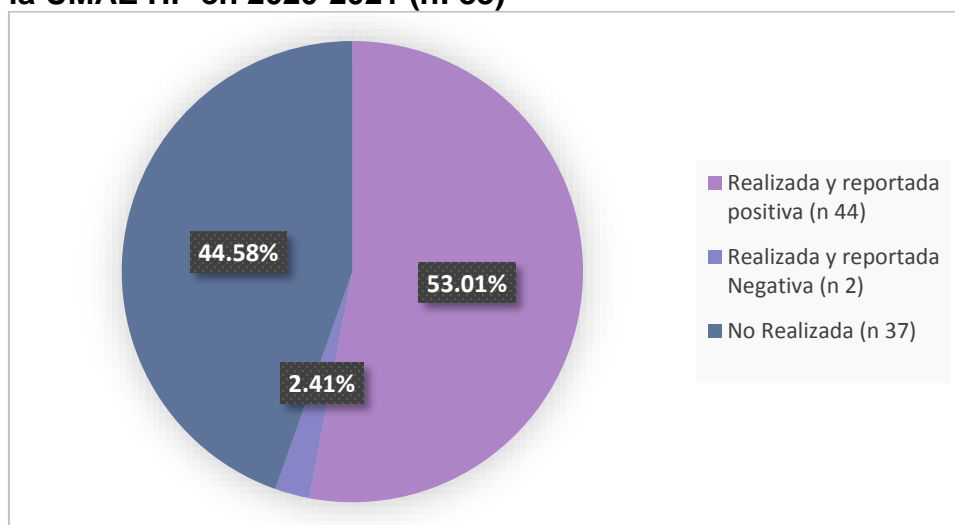
Resultado de prueba antigénica rápida para SARS-CoV-2 aplicada a pacientes con COVID-19 en la UMAE HP en 2020-2021



En 46 casos (66.26%) se realizó la toma de muestra para el procesamiento de RT-PCR, identificando en 95.65% de los casos un resultado confirmatorio (Gráfica 6)

GRAFICA 6.

Pacientes con COVID-19 a los que se les realizó PCR-RT para SARS-CoV-2 en la UMAE HP en 2020-2021 (n: 83)



De los 83 pacientes a 69 de ellos se les realizó biometría hemática, otras pruebas como reactantes de fase aguda a 25 de ellos se les realizó proteína C reactiva, a 53 procalcitonina, a 57 Dimero D y a 53 fibrinógeno, los resultados fueron los siguientes: (Tablas 6 a 6.4).

TABLA 6

Características de los resultados de biometría hemática practicados a pacientes con COVID-19 en UMAE HP del 2020-2021

Características de los paraclínicos	Pacientes(n=69)	Complicaciones respiratorias (n=26)	Sin complicaciones respiratorias (n=43)
Leucocitosis	19 (27.53%)	6 (23.07%)	13 (30.23%)
Leucopenia	28 (40.57%)	8 (30.77%)	20 (46.51%)
Linfocitosis	8 (11.59%)	2 (7.69%)	6 (13.95%)
Linfopenia	27 (39.13%)	9 (34.61%)	18 (41.86%)
Neutrófilia	14 (20.28%)	5 (19.23%)	9 (20.93%)
Neutropenia	22 (31.88%)	6 (23.07%)	16 (37.2%)

*2020-2021: PERIODO ESTABLECIDO DEL 1 DE MARZO DEL 2020 -30 DE SEPTIEMBRE DEL 2021

TABLA 6.1**Características de los resultados de PCR practicados a pacientes con COVID-19 en UMAE HP del 2020-2021**

Características de los paraclínicos	Pacientes(n=25)	Complicaciones respiratorias (n=15)	Sin complicaciones respiratorias (n=10)
PCR (>10 mg/L)	14 (56%)	10 (66.66%)	4 (40%)

*2020-2021: PERIODO ESTABLECIDO DEL 1 DE MARZO DEL 2020 -30 DE SEPTIEMBRE DEL 2021

TABLA 6.2**Características de los resultados de procalcitonina practicados a pacientes con COVID-19 en UMAE HP del 2020-2021**

Características de los paraclínicos	Pacientes(n=53)	Complicaciones respiratorias (n=22)	Sin complicaciones respiratorias (n=31)
Procalcitonina (>0.5 ng/L)	21 (39.62%)	11 (50%)	10 (30.25%)

*2020-2021: PERIODO ESTABLECIDO DEL 1 DE MARZO DEL 2020 -30 DE SEPTIEMBRE DEL 2021

TABLA 6.3**Características de los resultados de Dimero D practicados a pacientes con COVID-19 en UMAE HP del 2020-2021**

Características de los paraclínicos	Pacientes(n=57)	Complicaciones respiratorias (n=25)	Sin complicaciones respiratorias (n=32)
Dimero D (>1000 mg/L)	16 (28.07%)	6 (24%)	10 (31.25%)

*2020-2021: PERIODO ESTABLECIDO DEL 1 DE MARZO DEL 2020 -30 DE SEPTIEMBRE DEL 2021

TABLA 6.4**Características de los resultados de fibrinógeno practicados a pacientes con COVID-19 en UMAE HP del 2020-2021**

Características de los paraclínicos	Pacientes(n=53)	Complicaciones respiratorias (n=25)	Sin complicaciones respiratorias (n=28)
Fibrinógeno (>300 mg/L)	31 (56.6%)	15 (60%)	15 (53.57%)

*2020-2021: PERIODO ESTABLECIDO DEL 1 DE MARZO DEL 2020 -30 DE SEPTIEMBRE DEL 2021

TABLA 7**Medidas de tendencia central y dispersión de los paraclínicos practicados a pacientes con COVID-19 en UMAE HP del 2020-2021**

Medidas de tendencia central y dispersión.
IMSS CMNO Hospital de Pediatría

Variable	Mínimo	Máximo	Rango	Promedio
Leucocitos	70.00	235,090.00	235,020.00	12,783.19
Neutrófilos	0.00	22,060.00	22,060.00	5,115.80
Linfocitos	10.00	30,010.00	30,000.00	2,199.57
Plaquetas	1,000.00	749,000.00	748,000.00	205,028.99
Proteína C Reactiva	0.28	423.00	422.72	88.90
IL-6	10.50	213.00	202.50	91.75
Procalcitonina	0.05	80.10	80.05	5.27
Ferritina	27.00	25,199.00	25,172.00	4,468.20
Dímero D	31.00	21,690.00	21,659.00	1,366.02
Fibrinógeno	12.00	799.00	787.00	339.13
TP	10.50	33.50	23.00	14.23
TPT	16.60	57.60	41.00	31.90

A 11 (13.25%) casos se les realizó toma de muestras para cultivo, identificándose crecimiento de microorganismos en la totalidad de las muestras. Los microorganismos identificados con mayor frecuencia fueron *E. coli* (n=2, 18.18%) y *P.aeuruginosa* (n=2, 18.18%).

Dentro de los hallazgos documentados de los pacientes a los cuales se les realizó radiografía al momento de ingreso se observó patrón intersticial en 46.66% de los casos, mientras que a nivel tomográfico en los pacientes a los que se practicó dicho estudio a su ingreso se observó de manera bilateral patrón en vidrio despulido en 64.7% de los casos (Tablas 8 y 9)

TABLA 8 y 9 Patrón radiográfico y tomográfico de pacientes con COVID-19 en UMAE HP del 2020-2021 que se sometieron a dichos estudios

RADIOGRAFÍA (N 45)

	# casos	%
Normal	9	20%
Patrón alveolar	11	24.44%
Patrón intersticial	21	46.66%
Otros (calcificaciones, masas, atelectasias)	4	8.88%

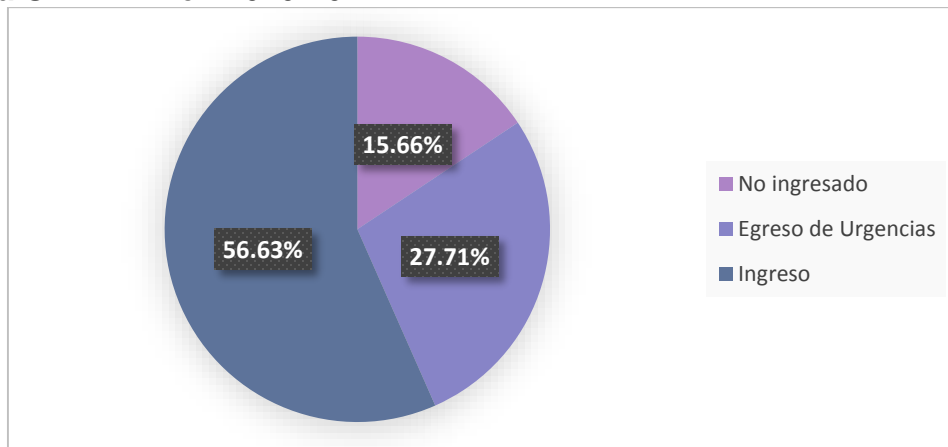
TOMOGRAFÍA (N 17)

	# casos	%
Normal	1	5.88%
Vidrio despulido	11	64.7%
Consolidación	2	4.44%
Engrosamiento bronquial	3	6.66%

Con relación al manejo otorgado, se identificó que 47 casos (56.63%) requirieron ser hospitalizados, 23 (27.71%) egresaron de la unidad tras una estancia menor a 1 día en urgencias. El manejo ambulatorio se observó en 13 casos (15.66%). (Gráfica 7)

GRAFICA 7.

Distribución de casos de acuerdo a tipo de manejo en pacientes con COVID-19 en la UMAE HP en 2020-2021



Dentro de las consideraciones clínicas, se observó insuficiencia respiratoria grave en el 19.28% de los pacientes (n=16). Relacionado con el tratamiento el uso de antibióticos se documentó en 45 (54.22%) casos y el empleo de esteroide sistémico en 29 (34.94%) casos. El empeoramiento clínico se documentó en el 22.89% (n=19) (Tabla 10).

TABLA 10 Evolución clínica de pacientes con COVID-19 en UMAE HP del 2020-2021

Variable	Sí	%	No	%
Diagnóstico				
Insuficiencia respiratoria grave	16	19.28%	67	80.72%
Síndrome distres respiratorio agudo	11	13.25%	72	86.75%
Neumonía adquirida en la comunidad	8	9.64%	75	90.36%
Síndrome inflamatorio multisistémico del pediátrico	1	1.20%	82	98.80%
Encefalitis o meningitis por COVID-19	0	0.00%	83	100.00%
Tratamiento				
Uso de antibiótico	45	54.22%	38	45.78%
Uso de esteroide sistémico	29	34.94%	54	65.06%
Curso clínico				
Empeoramiento clínico	19	22.89%	64	77.11%

Las coinfecciones bacterianas se lograron identificar en 11 pacientes (13.75%) de los pacientes con COVID-19, de los pacientes que no cursaron con complicaciones respiratorias se identificó 6 casos (54.54%) en comparación con el grupo que presentó dichas complicaciones, 5 pacientes (45.45%), siendo *P. aeruginosa* el microorganismo con mayor número de aislamientos en hemocultivos con dos casos, mientras para cultivos de aspirado bronquial y de otros sitios *E.coli*

se documentó en dos casos, teniendo además otros microorganismos aislados en hemocultivos entre ellos *Candida spp* y *Staphylococcus spp* con participación en 2 y 3 casos respectivamente

Con relación a los días de estancia hospitalaria, se identificó que la mayoría de los casos requirieron menos de un día (n= 23, 27.71%) y en promedio los pacientes que requirieron hospitalización permanecieron 15.2 días. Al realizar la comparación de acuerdo con el sexo se observó un comportamiento similar entre ambos grupos, con el mayor número de casos con menos de un día de estancia. (Tabla 11).

De acuerdo con el tipo de egreso, se documentó que 60 (72.29%) casos recibieron el alta sanitaria, 23 (27.71%) casos egresaron por defunción. La letalidad general por COVID-19 fue de 27.71%. (Gráfica 8 y Tabla 12).

TABLA 11 Distribución de casos, género y días de estancia intrahospitalaria de pacientes con COVID-19 en UMAE HP del 2020-2021

Días estancia hospitalaria	Femenino		Masculino		Total general	
	# casos	%	# casos	%	# casos	%
Sin ingreso a hospital	2	6.06%	11	22.00%	13	15.66%
Menos de un día	11	33.33%	12	24.00%	23	27.71%
1 a 5 días	4	12.12%	11	22.00%	15	18.07%
6 a 10 días	3	9.09%	6	12.00%	9	10.84%
11 a 15 días	5	15.15%	1	2.00%	6	7.23%
16 a 20 días	2	6.06%	-	-	2	2.41%
21 a 30 días	3	9.09%	3	6.00%	6	7.23%
31 a 45 días	1	3.03%	2	4.00%	3	3.61%
46 a 60 días	2	6.06%	2	4.00%	4	4.82%
Más de 61 días	-	-	2	4.00%	2	2.41%

GRÁFICA 8 Motivo de egreso de pacientes con COVID-19 en UMAE HP del 2020-2021

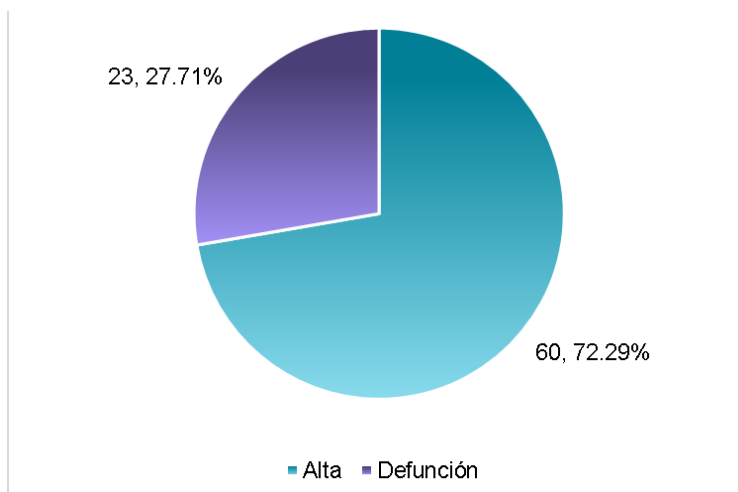


TABLA 12 Motivo de egreso de acuerdo a género en pacientes con COVID-19 en UMAE HP del 2020-2021

Motivo de egreso	Femenino		Masculino		Total general	
	# casos	%	# casos	%	# casos	%
Alta	22	66.67%	38	76.00%	60	72.29%
Defunción	11	33.33%	12	24.00%	23	27.71%

TRATAMIENTO

El 54.21% (n=45) de los pacientes requirió de antimicrobianos durante el curso de su enfermedad. El 34.93% (n=29) de los pacientes ameritaron uso de esteroide sistémico, de dicho numero 65.51% (n=20) fueron del grupo de pacientes con complicaciones respiratorias; de los cuales 16 presentaban insuficiencia respiratoria grave, siendo 11 de ellos los que evolucionaron a SDRA (Tabla 13)

TABLA 13 Características del tratamiento de los pacientes con COVID-19 ingresados en UMAE HP de 2020-2021*

Características	Casos (n=70)	Con complicaciones respiratorias (n=26)	Sin complicaciones respiratorias (n=44)
Empleo de antibióticos	45 (64.28%)	24 (92.3%)	21 (47.72%)
Esteroides	29 (41.42%)	20 (76.92%)	9 (20.45%)
Oxígeno suplementario	26 (37.14%)	26 (100%)	0 (0%)
Periodo de estancia hospitalaria	15.33 días	19.99 días	12.59 días
Muerte	23 (32.85%)	12 (46.15%)	11 (25%)

*2020-2021: PERIODO ESTABLECIDO DEL 1 DE MARZO DEL 2020 -30 DE SEPTIEMBRE DEL 2021.

Pacientes que fallecieron:

De los pacientes ingresados en UMAE HP que fallecieron, observamos que el mes con mayor mortalidad fue agosto de 2021 con 11 defunciones, seguido de enero y julio del mismo año con 4 y 3 defunciones respectivamente (Gráfica X). Así mismo se encontró que, 12 (46.15%) corresponde a los pacientes que contaban con complicaciones respiratorias, el promedio de edad fue de 6 años 6 meses, el sexo femenino fue el que predominó (58.33%, n= 7) a comparación del masculino (41.67%, n=5). El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la 1° atención médica fue de 2.1 días. El 91.66% (n=11) contaban con al menos una comorbilidad médica preexistente, donde la Neumopatía aspirativa y epilepsia se presentaron como las más frecuentes, al estar presentes en 3 pacientes cada una. En cuanto a las pruebas diagnósticas, a 7 de los 12 pacientes que fallecieron se les realizó PCR-TR, de los cuales 6 (85.71%) tuvieron una prueba PCR-RT positiva y 1 (14.29%)

tuvo un resultado negativo. En cuanto a la citometría hemática la leucocitosis (n=3, 25%), linfopenia (n=3, 25%), Neutrófilia (n=3, 25%), neutropenia (n=3, 25%), no se observó linfocitosis; la proteína C reactiva se practicó a 5 de los 12 pacientes, observándose un valor > 10 mg/L en el 25% (n=3) de los pacientes, la hipoxemia estuvo presente en el 100% (n=12) de los pacientes. El 91.67% (n=11) de los pacientes no presentaron coinfección bacteriana documentada. El 91.67% (n=11) se administró antimicrobianos durante su estancia. El 75% (n=9) de los pacientes tuvieron como antecedente administración de esteroides durante su estancia. El 50% (n=6) del total de pacientes presentaron complicaciones respiratorias. (Tabla 13)

Respecto al grupo de pacientes que no contaban con complicaciones respiratorias, el promedio de edad fue de 8 años 6 meses, el sexo femenino fue el que predominó (55.55%, n= 5) a comparación del masculino (44.44%, n=4). El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la 1° atención médica fue de 3.88 días. Respectos a los síntomas que presentaron tienen similitud al resto de los pacientes del estudio (Tabla 14). El 55.55% (n=5) contaban con al menos una comorbilidad médica preexistente, donde las enfermedades hematológicas se presentaron en 4 pacientes, todos ellos cursando con neutropenia febril. En cuanto a las pruebas diagnósticas, a 4 de los 9 pacientes que fallecieron se les realizó PCR-TR, de los cuales a todos se tuvo una prueba positiva. En cuanto a la citometría hemática, esta fue realizada a 8 pacientes, donde se observó leucocitosis (n=2, 25%), linfopenia (n=4, 50%), Neutrófilia (n=2, 25%), neutropenia (n=3, 37.5%), no se observó linfocitosis; la proteína C reactiva se practicó únicamente a 1 paciente, encontrándose en valores elevados. El 88.88% (n=8) de los pacientes no presentaron coinfección bacteriana documentada. El 62.5% (n=5) se administró antimicrobianos durante su estancia. El 22.22% (n=2) de los pacientes tuvieron como antecedente administración de esteroides durante su estancia. (Grafico 9) Respecto a los hallazgos imagenológicos, guardan similitud al resto de los pacientes del estudio

TABLA 13. Características de los pacientes con COVID-19 que fallecieron

Características	Todos los casos (n=23)	Complicaciones respiratorias (n=12)	Sin complicados respiratorias (n=11)
Edad	6 años 11 meses (4 meses -13 años 9 meses)	6 años 6 meses (4 meses – 13 años 3 meses)	7 años 6 meses (5 meses-13 años 9 meses)
Sexo			
• Mujer	11 (47.82%)	5 (41.67%)	6 (54.54%)
• Hombre	12 (52.18%)	7 (59.33%)	5 (45.45%)
Atención médica ¹	2.95 días (0-11 días)	2.08 días (0-7 días)	3.91 días (0-11 días)
Pacientes con Comorbilidades (5 PRINCIPALES)	18 (78.26%)	11 (91.66%)	7 (63.63%)
	4 (22,22%)	3 (27.27%)	1 (14.2 8%)

• Síndromes epilépticos	3 (16.66%) 3 (16,66%)	2 (18.18%)* 3 (27.27%)	1 (14.28%) ** 0 (0%)
• LLA			
• Neumopatía crónica aspirativa	3 (16,66%)	2 (18.18%)	1 (14.28%)
• Parálisis Cerebral Infantil (PCI)	3 (16,66%)	2 (18.18%)	1 (14.28%) **
• Tumores de SNC			
Antibióticos	16 (69.56%)	11 (91.66%)	5 (45.45%)
Esteroides	11 (47.82%)	9 (75%)	2 (18.18%)
Periodo de estancia hospitalaria (rango)	7.7 días (0-55 días)	13.7 días (1-55 días)	0.5 días (0-2 días)

* 1 Cursó con Neutropenia febril y 1 con Síndrome de Lisis tumoral

* Cursó con Neutropenia febril

GRAFICA 9. Meses en los que se registraron defunciones por COVID-19 de pacientes de UMAE HP

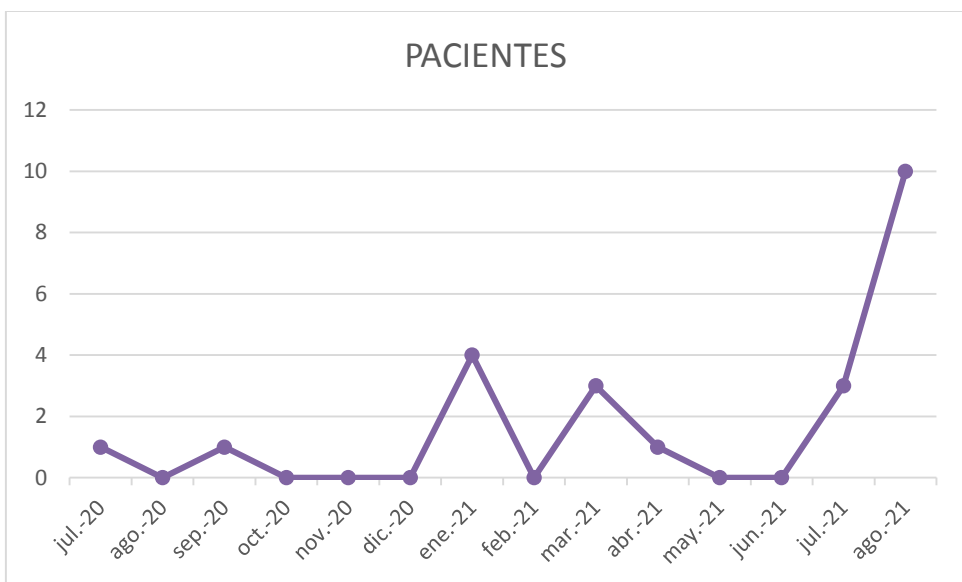


TABLA 14 Distribución de sintomatología reportada en pacientes de UMAE HP que fallecieron por COVID-19

Variable	Frecuencia	%
Fiebre		
Sí	18	78.26%
No	5	21.74%
Odinofagia		
Sí	5	21.73%
No	18	78.27%
Tos		
Sí	13	56.53%
No	10	43.47%

Disnea			
	Sí	10	43.47%
	No	13	56.53%
Diarrea			
	Sí	3	13.04%
	No	20	86.96%
Vómito			
	Sí	5	14.46%
	No	18	85.54%

TABLA 15

Características de los resultados de biometría hemática practicados a pacientes que fallecieron por COVID-19 en UMAE HP del 2020-2021

Características de los paraclínicos	Pacientes(n=20)	Complicaciones respiratorias (n=12)	Sin complicaciones respiratorias (n=8)
Leucocitosis	5 (25%)	3 (25%)	2 (25%)
Leucopenia	5 (20%)	3 (25%)	2 (25%)
Linfocitosis	2 (10%)	0 (0%)	2 (100%)
Linfopenia	7 (35%)	3 (25%)	4 (50%)
Neutrófilia	5 (20%)	3 (25%)	2 (25%)
Neutropenia	7 (35%)	3 (25%)	4 (50%)

*2020-2021: PERIODO ESTABLECIDO DEL 1 DE MARZO DEL 2020 -30 DE SEPTIEMBRE DEL 2021

TABLA 15.1

Características de los resultados de PCR practicados a pacientes que fallecieron por COVID-19 en UMAE HP del 2020-2021

Características de los paraclínicos	Pacientes(n=6)	Complicaciones respiratorias (n=5)	Sin complicaciones respiratorias (n=1)
PCR (>10 mg/L)	4 (66.66%)	3 (60%)	1 (100%)

*2020-2021: PERIODO ESTABLECIDO DEL 1 DE MARZO DEL 2020 -30 DE SEPTIEMBRE DEL 2021

TABLA 15.2

Características de los resultados de procalcitonina practicados a pacientes que fallecieron por COVID-19 en UMAE HP del 2020-2021

Características de los paraclínicos	Pacientes(n=16)	Complicaciones respiratorias (n=10)	Sin complicaciones respiratorias (n=6)
Procalcitonina (>0.5 ng/L)	7 (39.62%)	5 (50%)	2 (33.33%)

*2020-2021: PERIODO ESTABLECIDO DEL 1 DE MARZO DEL 2020 -30 DE SEPTIEMBRE DEL 2021

TABLA 15.3**Características de los resultados de Dimero D practicados a pacientes que fallecieron por COVID-19 en UMAE HP del 2020-2021**

Características de los paraclínicos	Pacientes(n=18)	Complicaciones respiratorias (n=11)	Sin complicaciones respiratorias (n=7)
Dimero D (>1000 mg/L)	6 (33.33%)	3 (27.27%)	3 (42.85%)

*2020-2021: PERIODO ESTABLECIDO DEL 1 DE MARZO DEL 2020 -30 DE SEPTIEMBRE DEL 2021

TABLA 15.4**Características de los resultados de fibrinógeno practicados a pacientes que fallecieron por COVID-19 en UMAE HP del 2020-2021**

Características de los paraclínicos	Pacientes(n=18)	Complicaciones respiratorias (n=12)	Sin complicaciones respiratorias (n=6)
Fibrinógeno (>300 mg/L)	7 (56.6%)	4 (33.33%)	3 (50%)

*2020-2021: PERIODO ESTABLECIDO DEL 1 DE MARZO DEL 2020 -30 DE SEPTIEMBRE DEL 2021

TABLA 16 y 17**Características de estudios radiográficos y tomográficos practicados a pacientes que fallecieron por COVID-19 en UMAE HP del 2020-2021**

RADIOGRAFÍA (N 17)

	# casos	%
Normal	2	11.76%
Patrón alveolar	7	41.19%
Patrón intersticial	8	47.05%

TOMOGRAFÍA (N 3)

	# casos	%
Vidrio despulido bilateral	1	33.33%
Consolidaciones bilaterales	1	33.33%
Vidrio despulido y patrón en mosaico bilateral	1	33.33%

X. DISCUSIÓN

Identificamos 83 pacientes con COVID-19, de los cuales a 46 se les realizó RT-PCR, teniendo un porcentaje de positividad en 44 de ellos (95.65%); coincidiendo con respecto a varios estudios.^{76, 141-142}

El género masculino fue predominante en nuestro estudio (60.24%), concordando con series como la liderada por Götzinger y colaboradores donde se observa ligera predilección por este género.^{154,155}

El rango de edad fue de 7 años 9 meses, a diferencia de lo reportado por Bellino y colaboradores en donde la mediana edad fue de 11 años ^{155,156}

Con respecto al periodo de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la 1° atención medica fue de 2.7 días, muy similar al periodo encontrado en el estudio de Kim L. et. al en donde el periodo fue de 2.5 días.¹⁵⁷

La presencia de comorbilidades en nuestro estudio fue del 79.52%, siendo mayor a comparación de diversos estudios; los cuales tenían tasas entre 25-40% ^{158, 159, 160}. En nuestra unidad las comorbilidades más frecuentemente encontradas (según orden de frecuencia) fueron: Leucemia Linfoblástica Aguda , Síndromes epilépticos, Neumopatía crónica aspirativa, desnutrición, tabaquismo pasivo, y PCI; a diferencia de estudios como los de DeBiasi y cols y el de Derespina y cols, donde se reportaron patologías como obesidad, asma, inmunodeficiencia, epilepsia como las más frecuentemente asociadas. El factor de riesgo de tabaquismo pasivo fue similar al trabajo de Tebas y colaboradores ¹⁶¹.

Dentro de los parámetros de laboratorio, la cifra de leucocitosis con neutrófilia y linfopenia, fue lo que predominó en la muestra de nuestro hospital como lo observado en los diversos grupos como los de Yoon y el de Martins y colaboradores^{162, 163} Así mismo se observó mayor número de pacientes con hipoxemia arterial en muestra de gasometría con respecto a otros estudios. ^{148, 164,165}

En nuestro estudio el 56% de los pacientes a los que se realizó proteína C reactiva contaron con valores > 10mg/L, siendo mayor con respecto a algunos estudios en los cuales el porcentaje de pacientes con cifras mayores a 10 mg/dL, la cual en promedio fue de 18-35% de los pacientes^{162, 163, 165}

Se observaron en el mayor número de casos de coinfección, en relación con la media de estudios como el liderado por Gaborieau, siendo una combinación de microorganismos de origen intrahospitalarios y microbiota de vías respiratorias los más frecuentemente encontrados.¹⁶⁶

El 19.27% de los pacientes que desarrollaron complicaciones respiratorias contaron con diagnóstico de neumonía a su ingreso hospitalario, y el 13.25% desarrollo SDRA, siendo similar al encontrado en el estudio realizado por Pereira y colaboradores donde el porcentaje fue de 13%. ¹⁶⁴

En nuestro estudio el 54% de los pacientes recibieron antimicrobianos como tratamiento coadyuvante para las infecciones agregadas, similar al 58% reportado por Chao y colaboradores, siendo, principalmente de vías respiratorias¹⁵⁸. En contraparte García Salido observó hasta el 87% de los casos administración de antimicrobianos¹⁶⁶

Como tratamiento coadyuvante, se observó la administración de esteroides intravenosos en el 34.94% de los pacientes, siendo mayor el número de pacientes

en nuestro estudio a comparación de otros estudios en donde se observó hasta en 35% de los pacientes. ¹⁶⁶

El tiempo de estancia hospitalaria fue en promedio de 15.3 días siendo casi el triple de tiempo reportado por Korkmaz que reportó en promedio 5 días de estancia. ¹⁶⁷

Se encontró una mortalidad del 27.71%, casi 3 veces más que la tasa de mortalidad a nivel nacional ⁶ y en series internacionales ^{136,168} como el de Wang y Mamishi y colaboradores que abarcaban desde el 10-13%

XI. CONCLUSIONES

1. En nuestro estudio el grupo etario más afectado fue de los preescolares masculinos, de los cuales presentaban más de alguna comorbilidad al momento de su ingreso.
2. Alteraciones en la citometría hemática (leucocitosis, neutrófilia y linfopenia), PCR y procalcitonina elevada así como hipoxia en gasometría arterial, determinaron junto con la presencia de comorbilidades, principalmente LLA, epilepsia y neumopatía aspirativa los factores de riesgo más importantes para complicaciones por COVID-19.
3. En nuestro estudio solo se observó que los pacientes con complicaciones de tipo respiratorio tenían mayor necesidad de permanecer hospitalizados a diferencia de los que no presentaban complicaciones respiratorias
4. El grupo de casos fatales predominaron los escolares, quienes tuvieron retraso al ingreso a esta unidad posterior al inicio de los síntomas, además de que la mayoría tenía una condición médica preexistente, se observó leucocitosis a expensas de neutrófilia con linfopenia, PCR, Dímero D, ferritina y procalcitonina elevada así como hipoxemia en gasometría inicial, lo que contribuyó a su deterioro clínico

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Aragón-Nogales R, Vargas-Almanza I, Miranda-Novales MG. COVID-19 por SARS-CoV-2: la nueva emergencia de salud. *Rev Mex Peditr*. 2019; 86(6): 213-218.
- 2 Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019; 17(3): 181-192.
- 3 Arif TB. The 501.V2 and B.1.1.7 variants of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a new time-bomb in the making? *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021; 1-2.
- 4 Otheo E, Moraleda C et al. Screening and severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain. *JAMA Peditr*. 2020; 1;174 (10): 1109
5. Montaño-Luna VE, Pacheco-Rosas DO, Vázquez-Rosales JG, Labra-Zamora MG, Fuentes-Pacheco Y, Sámano-Aviña M et al. Manejo clínico de casos pediátricos de COVID-19. *Rev Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, v. 58, abr. 2020. ISSN 2448-5667. Disponible en: http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/view/3702
6. Comunicado Técnico diario. Nuevo Coronavirus en el mundo (COVID-19). Secretaría de Salud. [Fecha de acceso 20 de septiembre de 2021] Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/654405/Comunicado_Tecnico_Diario_COVID-19_2021.09.20.pdf
7. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 382(8):727-33.
8. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020. 395:565-74.
9. Tilocca B, Soggiu A, Musella V, Britti D, Sanguinetti M, Urbani A, et al. Molecular basis of COVID-19 relationships in different species: a health perspective. *Microbes Infect* 2020;22(4):218-20.
- 10 Rabaan A, Al-Ahmed S, Haque S, Sah R, Tiwari R, Singh Y, et al. SARSCoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV: comparative overview. *InfezMed*. 2020; 28(2): 174-184.
- 11 Pastrian-Soto G, Pastrian-Soto G. Genetic and Molecular Basis of COVID-19 (SARS-CoV-2) Mechanisms of Pathogenesis and Immune. *International journal of odontostomatology* 2020; 14(3):331-7.
- 12 Srinivasan S, Cui H, Gao Z, Liu M, Lu S, Mkandawire W, et al. Structural Genomics of SARS-CoV-2 Indicates Evolutionary Conserved Functional Regions of Viral Proteins. *Viruses*. 2020;12(4).
- 13 Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, et al. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell Host & Microbe*; 27(3):325-8
- 14 Yoshimoto FK. The Proteins of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS CoV-2 or n-COV19), the Cause of COVID-19. *Protein J* 2020; 1-19.
- 15 Davies J, Almasy K, McDonald E, Plate L. Comparative multiplexed of SARS-CoV-2 and homologous coronavirus non-structural proteins identifies unique and shared host-cell dependencies. *BioRxiv*. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.07.13.201517>
- 16 Jin Z, Du X, Xu Y, Deng Y, Liu M, Zhao Y, et al. Structure of Mpro from COVID-19 virus and discovery of its inhibitors. *bioRxiv* [Internet]. [citado 6 de septiembre de 2021];2020.02.26.964882. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.02.26.964882>
- 17 Bello-Perez M, Sola I, Novoa B, Klionsky DJ, Falco A. Canonical and Noncanonical Autophagy as Potential Targets for COVID-19. *Cells* [Internet]. 5 de julio de 2020 [citado 6 de septiembre de 2021];9(7). DOI: <https://dx.doi.org/10.3390%2Fcells9071619>
- 18 Littler DR, Gully BS, Colson RN, Rossjohn J. Crystal Structure of the SARS-CoV-2 Non-structural Protein 9, Nsp9. *iScience* [Internet]. 24 de julio de 2020 [citado 6 de septiembre de 2021];23(7):101258. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.isci.2020.101258>
- 19 Hasan S, Hossain MM. Analysis of COVID-19 M Protein for Possible Clues Regarding Virion Stability, Longevity and Spreading [Internet]. *Open Science Framework*; 2020 mar [citado 6 de septiembre de 2021]. DOI: <https://doi.org/10.31219/osf.io/e7jkc>
- 20 Zeng W, Liu G, Ma H, Zhao D, Yang Y, Liu M, et al. Biochemical characterization of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 30 de junio de 2020 [citado 6 de septiembre de 2021];527(3):618-23. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.bbrc.2020.04.136>
- 21 Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol* [Internet]. abril de 2020 [citado 6 de septiembre de 2021];92(4):418-23. DOI: <https://dx.doi.org/10.1002%2Fjmv.25681>
- 21 Chaudhuri A. Comparative analysis of non structural protein 1 of SARS-COV2 with SARS-COV1 and MERS-COV: An in silico study. *bioRxiv* [Internet]. 10 de junio de 2021;2020.06.09.142570. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.06.09.142570>
- 22 Narayanan K, Ramirez SI, Lokugamage KG, Makino S. Coronavirus nonstructural protein 1: Common and distinct functions in the regulation of host and viral gene expression. *Virus Res* [Internet]. 16 de abril de 2015 [citado 6 de septiembre de 2021]; 202:89-100. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016%2F2014.11.019>
- 23 Angeletti S, Benvenuto D, Bianchi M, Giovanetti M, Pascarella S, Ciccozzi M. COVID-2019: The role of the nsp2 and nsp3 in its pathogenesis. *Journal of Medical Virology* [Internet]. 1 de junio de 2020 [citado 6 de septiembre de 2021];92(6). DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.25719>
- 24 Claverie JM. A Putative Role of de-Mono-ADP-Ribosylation of STAT1 by the SARS-CoV-2 Nsp3 Protein in the Cytokine Storm Syndrome of COVID-19. *Viruses* [Internet]. 15 de junio de 2020 [citado 6 de septiembre de 2021];12(6). DOI: <https://dx.doi.org/10.3390%2Fv12060646>
- 25 Lei J, Kusov Y, Hilgenfeld R. Nsp3 of coronaviruses: Structures and functions of a large multi-domain protein. *Antiviral Res* [Internet]. enero de 2018 [citado 6 de septiembre de 2021];149:58-74. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.antiviral.2017.11.001>
- 26 Báez-Santos YM, St. John SE, Mesecar AD. The SARS-coronavirus papain-like protease: Structure, function and inhibition by designed antiviral compounds. *Antiviral Res* [Internet]. marzo de 2015 [citado 6 de septiembre de 2021];115:21

- 27 Karmakar S, Kumar S, Katiyar V. Comparative Domain-Fold Analysis of the SARS-CoV-2 ORF1ab Polyprotein: Insight into Co-Evolution, Conservation of Folding Patterns, Potential Therapeutic Strategies, and the Possibility of Reemergence. 16 de abril de 2020 [citado 6 de septiembre de 2021]; DOI: 10.20944/preprints202004.0286.v1
- 28 Sakai Y, Kawachi K, Terada Y, Omori H, Matsuura Y, Kamitani W. Two amino acids change in the nsp4 of SARS coronavirus abolishes viral replication. *Virology* [Internet]. octubre de 2017 [citado 6 de septiembre de 2021];510:165-74. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.virol.2017.07.019>
- 29 Bafna K, Krug RM, Montelione GT. Structural Similarity of SARS-CoV2 Mpro and HCV NS3/4A Proteases Suggests New Approaches for Identifying Existing Drugs Useful as COVID-19 Therapeutics. *ChemRxiv* [Internet]. 21 de abril de 2020 [citado 6 de septiembre de 2021]; DOI: <https://dx.doi.org/10.26434%2Fchemrxiv.12153615>
- 30 Gupta S, Singh AK, Kushwaha PP, Prajapati KS, Shuaib M, Senapati S, et al. Identification of potential natural inhibitors of SARS-CoV2 main protease by molecular docking and simulation studies. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* [Internet]. 1 de junio de 2020 [citado 6 de septiembre de 2021];0(0):1-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1776157>
- 31 Wu C, Liu Y, Yang Y, Zhang P, Zhong W, Wang Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharmaceutica Sinica* 2020; 10(5): 76-768
- 32 Benvenuto D, Angeletti S, Giovanetti M, Bianchi M, Pascarella S, Cauda R, et al. Evolutionary analysis of SARS-CoV-2: how mutation of NonStructural Protein 6 (NSP6) could affect viral autophagy. *Journal of Infection* [Internet]. 1 de julio de 2020 [citado 6 de septiembre de 2021];81(1):e24-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.058>
- 33 Snijder EJ, Decroly E, Ziebuhr J. Chapter Three - The Nonstructural Proteins Directing Coronavirus RNA Synthesis and Processing. En: Ziebuhr J, editor. *Advances in Virus Research* [Internet]. Academic Press; 2016 [citado 6 de septiembre de 2021]. p. 59-126. (Coronaviruses; vol. 96). DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.aivir.2016.08.008>
- 34 Hillen HS, Kocic G, Farnung L, Dienemann C, Tegunov D, Cramer P. Structure of replicating SARS-CoV-2 polymerase. *Nature* [Internet]. agosto de 2020 [citado 6 de septiembre de 2021];584(7819):154-6. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2368-8>
- 35 Peng Q, Peng R, Yuan B, Zhao J, Wang M, Wang X, et al. Structural and Biochemical Characterization of the nsp12-nsp7-nsp8 Core Polymerase Complex from SARS-CoV-2. *Cell Reports* [Internet]. 16 de junio de 2020 [citado 6 de septiembre de 2021];31(11):107774. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107774>
- 36 Miknis ZJ, Donaldson EF, Umland TC, Rimmer RA, Baric RS, Schultz LW. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus nsp9 Dimerization Is Essential for Efficient Viral Growth. *J Virol* [Internet]. abril de 2009 [citado 6 de septiembre de 2021];83(7):3007-18. DOI: <https://dx.doi.org/10.1128%2FJVI.01505-08>
- 37 Rosas-Lemus M, Minasov G, Shuvalova L, Inniss NL, Kiryukhina O, Wiersum G, et al. The crystal structure of nsp10-nsp16 heterodimer from SARS-CoV-2 in complex with S-adenosylmethionine. *bioRxiv* [Internet]. 26 de abril de 2020 [citado 6 de septiembre de 2021];2020.04.17.047498. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.04.17.047498>
- 38 Romano M, Ruggiero A, Squeglia F, Maga G, Berisio R. A Structural View of SARS-CoV-2 RNA Replication Machinery: RNA Synthesis, Proofreading and Final Capping. *Cells* [Internet]. 20 de mayo de 2020 [citado 6 de septiembre de 2021];9(5). DOI: <https://dx.doi.org/10.3390%2Fcells9051267>
- 39 Naqvi, A.A.T. et al. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* 1866 (2020) 165878
- 40 Yin W, Mao C, Luan X, Shen D-D, Shen Q, Su H, et al. Structural basis for inhibition of the RNA-dependent RNA polymerase from SARS-CoV-2 by remdesivir. *Science* [Internet]. 26 de junio de 2020 [citado 6 de septiembre de 2021];368(6498):1499-1504. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abc1560>
- 41 Gurung AB. In silico structure modelling of SARS-CoV-2 Nsp13 helicase and Nsp14 and repurposing of FDA approved antiviral drugs as dual inhibitors. *Gene Rep* [Internet]. diciembre de 2020 [citado 6 de septiembre de 2021];21:100860. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.genrep.2020.100860>
- 42 Jang KJ, Jeong S, Kang DY, Sp N, Yang YM, Kim D-E. A high ATP concentration enhances the cooperative translocation of the SARS coronavirus helicase nsp13 in the unwinding of duplex RNA. *Sci Rep* [Internet]. 11 de marzo de 2020 [citado 6 de septiembre de 2021];10. DOI: <https://dx.doi.org/10.1038%2Fs41598-020-61432-1>
- 43 Ma Y, Wu L, Shaw N, Gao Y, Wang J, Sun Y, et al. Structural basis and functional analysis of the SARS coronavirus nsp14-nsp10 complex. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 28 de julio de 2015 [citado 6 de septiembre de 2021];112(30):9436-41. DOI: <https://dx.doi.org/10.1073%2Fpnas.1508686112>
- 44 Kim Y, Jedrzejczak R, Maltseva NI, Wilamowski M, Endres M, Godzik A, et al. Crystal structure of Nsp15 endoribonuclease NendoU from SARS-CoV-2. *Protein Science* [Internet]. 2020 [citado 6 de septiembre de 2021];29(7):1596-605. DOI: <https://doi.org/10.1002/pro.3873>
- 45 Zhang L, Li L, Yan L, Ming Z, Jia Z, Lou Z, et al. Structural and Biochemical Characterization of Endoribonuclease Nsp15 Encoded by Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. *Journal of Virology* [Internet]. 15 de noviembre de 2018 [citado 6 de septiembre de 2021];92(22). DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.00893-18>
- 46 Menachery VD, Debbink K, Baric RS. Coronavirus non-structural protein 16: Evasion, attenuation, and possible treatments. *Virus Res* [Internet]. 19 de diciembre de 2014 [citado 6 de septiembre de 2021];194:191-9. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.virusres.2014.09.009>
- 47 Wang X, Xia S, Wang Q, Xu W, Li W, Lu L, et al. Broad-Spectrum Coronavirus Fusion Inhibitors to Combat COVID-19 and Other Emerging Coronavirus Diseases. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. enero de 2020 [citado 6 de septiembre de 2021];21(11):3843. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21113843>
- 48 Wędrowska E, Wandtke T, Senderek T, Piskorska E, Kopyński P. Coronavirus fusion with the membrane and entry to the host cell. *Ann Agric Environ Med* [Internet]. 19 de junio de 2020 [citado 6 de septiembre de 2021];27(2):175-83. DOI: <https://doi.org/10.26444/aaem/122079>
- 49 Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* [Internet]. 16 de abril de 2020 [citado 6 de septiembre de 2021];181(2):281-292.e6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>

- 50 Bianchi M, Benvenuto D, Giovanetti M, Angeletti S, Ciccozzi M, Pascarella S. Sars-CoV-2 Envelope and Membrane Proteins: Structural Differences Linked to Virus Characteristics? *Biomed Res Int* [Internet]. 30 de mayo de 2020 [citado 6 de septiembre de 2021];2020. DOI: <https://dx.doi.org/10.1155%2F2020%2F4389089>
- 51 Hassan SkS, Choudhury PP, Roy B. SARS-CoV2 envelope protein: nonsynonymous mutations and its consequences. *Genomics* [Internet]. noviembre de 2020 [citado 6 de septiembre de 2021];112(6):3890-2. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.ygeno.2020.07.001>
- 52 Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology Journal* [Internet]. 27 de mayo de 2019 [citado 6 de septiembre de 2021];16(1):69. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12985-019-1182-0>
- 53 Malik YA. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays J Pathol*. 2020;42(1):3-11.
- 54 Satarker S, Nampoothiri M. Structural Proteins in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2. *Arch Med Res* [Internet]. 25 de mayo de 2020 [citado 6 de septiembre de 2021]. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.arcmed.2020.05.012>
- 55 INFORME SARS COV-2 – Argentina [Internet]. FIBA Fundación para Investigaciones Biológicas Aplicadas. 2020 [citado 6 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://fibampd.wordpress.com/2020/03/23/informe-sars-cov-2-argentina/>
- 56 Chang C, Hou M-H, Chang C-F, Hsiao C-D, Huang T. The SARS coronavirus nucleocapsid protein – Forms and functions. *Antiviral Res* [Internet]. marzo de 2014 [citado 6 de septiembre de 2021];103:39-50. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.antiviral.2013.12.009>
- 57 Hwang SS, Lim J, Yu Z, Kong P, Sefik E, Xu H, et al. mRNA destabilization by BTG1 and BTG2 maintains T cell quiescence. *Science* [Internet]. 13 de marzo de 2020 [citado 6 de septiembre de 2021];367(6483):1255-60. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aax0194>
- 58 Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, Decroly E. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res* [Internet]. abril de 2020 [citado 6 de septiembre de 2021];176:104742. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.antiviral.2020.104742>
- 59 Jaimes JA, Millet JK, Whittaker GR. Proteolytic Cleavage of the SARSCoV-2 Spike Protein and the Role of the Novel S1/S2 Site. *iScience* [Internet]. 26 de junio de 2020 [citado 6 de septiembre de 2021];23(6). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101212>
- 60 De Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. agosto de 2016 [citado 6 de septiembre de 2021];14(8):523-534
- 61 Tang T, Bidon M, Jaimes JA, Whittaker GR, Daniel S. Coronavirus membrane fusion mechanism offers a potential target for antiviral development. *Antiviral Res* [Internet]. junio de 2020 [citado 6 de septiembre de 2021];178:104792. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.antiviral.2020.104792>
- 62 Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong J-C, Turner AJ, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System. *Circ Res* [Internet]. 8 de mayo de 2020 [citado 6 de septiembre de 2021];126(10):1456-1474 DOI: <https://dx.doi.org/10.1161%2FCIRCRESAHA.120.317>
- 63 Livingston E, Bucher K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA*. 2020; 323(14): 1335. doi: 10.1001/jama.2020.4344.
- 64 Tagarro A, Epalza C, Santos M, Sanz-Santaefemia FJ, Otheo E, Moraleda C et al. Screening and severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr*. 2021;175(3):316. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1346.
- 65 Williams PCM, Howard-Jones AR, Hsu P, Palasanthiran P, Gray PE, McMullan BJ et al. SARS-CoV-2 in children: spectrum of disease, transmission and immunopathological underpinnings. *Pathology*. 2020; 52(7): 801-808. doi: 10.1016/j.pathol.2020.08.001.
- 66 Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*. 2020; 145(6): e20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702.
- 67 Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr*. 2020; 109(6): 1088-1095. doi: 10.1111/apa.15270.
- 68 Kimberlin DW, Stagno S. Can SARS-CoV-2 infection be acquired *in utero*? More definitive evidence is needed. *JAMA*. 2020; 323(18): 1788-1789. doi: 10.1001/jama.2020.4868.
- 69 Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. 2020; 395(10226): 809-815. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3
- 70 Boulad F, Kamboj M, Bouvier N, Mauguen A, Kung AL. COVID-19 in children with cancer in New York City. *JAMA Oncol*. 2020; 6(9): 1459-1460. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.2028.
- 71 Balduzzi A, Brivio E, Rovelli A, Rizzari C, Gasperini S, Melzi ML et al. Lessons after the early management of the COVID-19 outbreak in a pediatric transplant and hemato-oncology center embedded within a COVID-19 dedicated hospital in Lombardia, Italy. *Estote parati*. *Bone Marrow Transplant*. 2020; 55(10): 1900-1905. doi: 10.1038/s41409-020-0895-4.
- 72 López-Aguilar E, Cárdenas-Navarrete R, Simental-Toba A, Pacheco-Rosas D, Thomé-Ortiz P, Soto-Pérez G et al. Children with cancer during COVID-19 pandemic: early experience in Mexico. *Pediatr Blood Cancer*. 2021; 68(2): e28660. doi: 10.1002/pbc.28660.
- 73 Dirección General de Epidemiología. Lineamiento estandarizado para la vigilancia epidemiológica y por laboratorio de la enfermedad respiratoria viral. Febrero de 2021 Disponible en: https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2021/02/Lineamiento_de_vigilancia_epidemiologica_de_enfermedad_respiratoria_viral.pdf
- 74 Asociación Española de Pediatría. Documento de manejo clínico del paciente pediátrico con infección por SARS-CoV-2. Noviembre, 2020. [Fecha de acceso 8 de enero de 2021] Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/b26-11_aep-seip-secip-seup_documento_de_manejo_clinico_del_paciente_pediatico.pdf

- 75 Foust AM, McAdam AJ, Chu WC, Garcia-Peña P, Phillips GS, Plut D et al. Practical guide for pediatric pulmonologists on imaging management of pediatric patients with COVID-19. *Pediatr Pulmonol.* 2020; 55(9): 2213-2224. doi: 10.1002/ppul.24870.
- 76 Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020; 323(22): 2249-2251. doi: 10.1001/jama.2020.8259.
- 77 Omura S, Crump A. Ivermectin: panacea for resource-poor communities? *Trends Parasitol.* 2014; 30(9): 445-455. doi: 10.1016/j.pt.2014.07.005.
- 78 Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 *in vitro*. *Antiviral Res.* 2020; 178: 104787. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104787.
- 79 Chaccour C, Hammann F, Ramón-García S, Rabinovich NR. Ivermectin and COVID-19: keeping rigor in times of urgency. *Am J Trop Med Hyg.* 2020; 102(6): 1156-1157. doi: 10.4269/ajtmh.20-0271.
- 80 Guzzo CA, Furtek CI, Porras AG, Chen C, Tipping R, Clineschmidt CM et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of escalating high doses of ivermectin in healthy adult subjects. *J Clin Pharmacol.* 2002; 42(10): 1122-1133. doi: 10.1177/009127002401382731.
- 81 Arshad U, Pertinez H, Box H, Tatham L, Rajoli RKR, Curley P et al. Prioritization of anti-SARS-CoV-2 drug repurposing opportunities based on plasma and target site concentrations derived from their established human pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther.* 2020; 108(4): 775-790.
- 82 The COVID-19 Treatment Guidelines. Panel's statement on the use of ivermectin for the treatment of COVID-19. [Fecha de acceso agosto 19, 2021] Available in: <https://www.Covid19treatmentguidelines.nih.gov/statement-on-ivermectin/>
- 83 Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. *Cell Res.* 2020; 30(3): 269-271.
- 84 Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology.* 2005; 2(1). doi: 10.1186/1743-422X-2-69.
- 85 RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N et al. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 383(21): 2030-2040. doi: 10.1056/NEJMoa2022926.
- 86 Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, Bangdiwala AS, Abassi M, Lofgren SM et al. Hydroxychloroquine in non-hospitalized adults with early COVID-19: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2020; 173(8): 623-631. doi: 10.7326/M20-4207.
- 87 Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med.* 2020; 382(19): 1787-1799
- 88 RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 - preliminary report. *N Engl J Med.* 2020; NEJMoa2021436. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
- 89 Czock D, Keller F, Rasche FM, Häussler U. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. *Clin Pharmacokinet.* 2005; 44(1): 61-98. doi: 10.2165/00003088-200544010-00003.
- 90 Shao Z, Feng Y, Zhong L, Xie Q, Lei M, Liu Z et al. Clinical efficacy of intravenous immunoglobulin therapy in critical ill patients with COVID-19: a multicenter retrospective cohort study. *Clin Transl Immunology.* 2020; 9(10):. doi: 10.1002/cti2.1192.
- 91 Wang X, Guo X, Xin Q, Pan Y, Hu Y, Li J et al. Neutralizing antibodies responses to SARS-CoV-2 in COVID-19 inpatients and convalescent patients. *Clin Infect Dis.* 2020; ciaa721. doi: 10.1093/cid/ciaa721.
- 92 Joyner MJ, Senefeld JW, Klassen SA, Mills JR, Johnson PW, Theel ES et al. Effect of convalescent plasma on mortality among hospitalized patients with COVID-19: initial three-month experience. *medRxiv.* 2020; doi: 2020.08.12.20169359
- 93 Yoshikawa T, Hill T, Li K, Peters CJ, Tseng CT. Severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus-induced lung epithelial cytokines exacerbate SARS pathogenesis by modulating intrinsic functions of monocyte-derived macrophages and dendritic cells. *J Virol.* 2009; 83(7): 3039-3048.
- 94 Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020; 117(20): 10970-10975.
- 95 Loi M, Branchford B, Kim J, Self C, Nuss R. COVID-19 anticoagulation recommendations in children. *Pediatr Blood Cancer.* 2020; 67(9): e28485. doi: 10.1002/pbc.28485.
- 96 Goldenberg NA, Sochet A, Albisetti M, Biss T, Bonduel M, Jaffray J et al. Pediatric/neonatal hemostasis and thrombosis subcommittee of the ISTH SSC. Consensus-based clinical recommendations and research priorities for anticoagulant thromboprophylaxis in children hospitalized for COVID-19-related illness. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(11): 3099-3105. doi
- 97 Soma VL, Shust GF, Ratner AJ. Multisystem inflammatory syndrome in children. *Curr Opin Pediatr.* 2021; 33(1): 152-158.
- 98 Montaña-Luna VE, Miranda-Novales MG. Actualización del manejo clínico de COVID-19 en pediatría: a un año de pandemia. *Rev Mex Pediatr.* 2021; 88(1): 31-45.
- 99 Dulek DE, Fuhlbrigge RC, Tribble AC, Connelly JA, Loi MM, El Chebib H et al. Multidisciplinary guidance regarding the use of immunomodulatory therapies for acute COVID-19 in pediatric patients. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2020; doi: 10.1093/jpids/piaa098.
- 100 Davidson S, Maino MK, Wack A. Disease-promoting effector of type I interferons in viral, bacterial and coinfections. *J Interferon Cytokine Res* 2015; 35 (4): 252-64
- 101 Nijman, R. G., De Guchteneere, A., Koletzko, B., Ross Russell, R., Copley, S., Titomanlio, L., del Torso, S., & et al. (2020). *Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Statement by the Pediatric Section of the European Society for Emergency Medicine* <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00490>
- 102 Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, et al. SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr* 2020; 179:1029.

- 103 Irfan O, Muttalib F, Tang K, et al. Clinical characteristics, treatment and outcomes of paediatric COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2021.106: 440-448 doi:10.1136/archdischild-2020-321384
- 104 Qiu H, Wu J, Hong L, et al. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20:689.
- 105 Dong Y, Chi X, Hai H, et al. Antibodies in the breast milk of a maternal woman with COVID-19. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):1467–1469
- 106 Zeng H, Xu C, Fan J, et al. Antibodies in infants born to mothers with COVID-19 pneumonia. *JAMA.* 2020;323(18):1848–1849
- 107 Karimi-Zarchi M, Neamatzadeh H, Dastgheib SA, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 19 (COVID-19) from infected pregnant mothers to neonates: a review. *Fetal Pediatr Pathol.* 2020;39(3):246–250
- 108 . Alzamora MC, Paredes T, Caceres D, Webb CM, Valdez LM, La Rosa M. Severe COVID-19 during pregnancy and possible vertical transmission. *Am J Perinatol.* 2020;37(8):861–865
- 109 Chen H, Guo J, Wang C, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet.* 2020;395(10226):809–815
- 110 Dong L, Tian J, He S, et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA.* 2020;323(18):1846–1848 10.1001/jama.2020.4621
- 111 Hu X, Gao J, Luo X, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) vertical transmission in neonates born to mothers with coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia. *Obstet Gynecol.* 2020;136(1):65–67
- 112 Zamaniyan M, Ebadi A, Aghajani Mir S, Rahmani Z, Haghshenas M, Azizi S. Preterm delivery in pregnant woman with critical COVID-19 pneumonia and vertical transmission. *Prenat Diagn.* 2020;40(13):1759–1761
- 113 Deepika S, Natasha N, Ritu Ch, Dean B, Satyan L Perinatal SARS-CoV-2 Infection and Neonatal COVID-19: A 2021 Update. *NeoReviews* May 2021, 22 (5) e284-e295
- 114 Lackey KA, Pace RM, Williams JE, et al. SARS-CoV-2 and human milk: What is the evidence? *Matern Child Nutr.* 2020;16 (4)
- 115 Yang N, Che S, Zhang J, et al; COVID-19 Evidence and Recommendations Working Group. Breastfeeding of infants born to mothers with COVID-19: a rapid review. *Ann Transl Med.* 2020;8(10):618
- 116 Chandrasekharan P, Vento M, Trevisanuto D, et al. Neonatal resuscitation and postresuscitation care of infants born to mothers with suspected or confirmed SARS-CoV-2 infection. *Am J Perinatol.* 2020;37(8):813–824
- 117 . Centers for Disease Control and Prevention. Evaluation and management considerations for neonates at risk for COVID-19. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/caring-for-newborns.html>. Accessed september 27, 2021
- 118 Rawat M, Chandrasekharan P, Hicar MD, Lakshminrusimha S. COVID-19 in newborns and infants-low risk of severe disease: silver lining or dark cloud? *Am J Perinatol.* 2020;37(8):845–849
- 119 Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics.* 2020;145(6)
- 120 Woodworth KR, Olsen EO, Neelam V, et al; CDC COVID-19 Response Pregnancy and Infant Linked Outcomes Team; COVID-19 Pregnancy and Infant Linked Outcomes Team (PILOT). Birth and infant outcomes following laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection in pregnancy - SET-NET, 16 Jurisdictions, March 29-October 14, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(44):1635–1640
- 121 Gale C, Quigley MA, Placzek A, et al. Characteristics and outcomes of neonatal SARS-CoV-2 infection in the UK: a prospective national cohort study using active surveillance. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021; 5(2):113-121
- 122 Raschetti R, Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Loi B, Benachi A, De Luca D. Synthesis and systematic review of reported neonatal SARS-CoV-2 infections. *Nat Commun.* 2020;11(1):5164
- 123 Dhir SK, Kumar J, Meena J, Kumar P. Clinical features and outcome of SARS-CoV-2 infection in neonates: a systematic review. *J Trop Pediatr.* 2020. 67 (3)
- 124 De Bernardo G, Giordano M, Zollo G, et al. The clinical course of SARS-CoV-2 positive neonates. *J Perinatol.* 2020;40(10):1462–1469
- 125 Henry BM, Vikse J, Benoit S, Favaloro EJ, Lippi G. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. *Clin Chim Acta.* 2020;507:167–173
- 126 Halperin BA, Morris A, Mackinnon-Cameron D, et al. Kinetics of the antibody response to tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine in women of childbearing age and postpartum women. *Clin Infect Dis.* 2011;53(9):885–892
- 127 Schwartz DA, Mohagheghi P, Beigi B, Zafaranloo N, Moshfegh F, Yazdani A. Spectrum of neonatal COVID-19 in Iran: 19 infants with SARS-CoV-2 perinatal infections with varying test results, clinical findings and outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020:1–10
- 128 Coronado Munoz A, Nawaratne U, McMan D, Ellsworth M, Meliones J, Boukas K. Late-onset neonatal sepsis in a patient with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(19):e49
- 129 Precit MR, Yee R, Anand V, Mongkolrattanothai K, Pandey U, Dien Bard J. A case report of neonatal acute respiratory failure due to severe acute respiratory syndrome coronavirus-2. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2020;9(3):390–392
- 130 Patané L, Morotti D, Giunta MR, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 RNA on the fetal side of the placenta in pregnancies with coronavirus disease 2019-positive mothers and neonates at birth. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2(3):100145
- 131 Oncel MY, Akin IM, Kanburoglu MK, et al. A multicenter study on epidemiological and clinical characteristics of 125 newborns born to women infected with COVID-19 by Turkish Neonatal Society. *Eur J Pediatr.* 2021;180(3):733–742
- 132 Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, et al; New York State and Centers for Disease Control and Prevention Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Investigation Team. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York state. *N Engl J Med.* 2020;383(4):347–358
- 133 Orlanski-Meyer E, Yogev D, Auerbach A, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 in an 8-week old infant. *J Pediatric Infectious Diseases Society.* 2020;9 (6):781-784

- 134 Farias ECF, Justino MCA, Mello MLFMF. Multisystem inflammatory syndrome in a child associated with coronavirus disease 19 in the Brazilian Amazon: fatal outcome in an infant. *Rev Paul Pediatr.* 2020;38
- 135 Hu Z, Song C, Xu C, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci* 2020; 63(5):706-711
- 136 Wang Y, Liu Y, Liu L, et al. Clinical Outcomes in 55 Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Who Were Asymptomatic at Hospital Admission in Shenzhen, China. *J Infect Dis* 2020; 221:1770-1774.
- 137 Shelmerdine SC, Lovrenski J, Caro-Domínguez P, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children: a systematic review of imaging findings. *Pediatr Radiol* 2020; 50:1217-1230
- 138 Nino G, Zember J, Sanchez-Jacob R, et al. Pediatric lung imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol* 2021; 56:252-263
- 139 Rostad BS, Shah JH, Rostad CA, et al. Chest radiograph features of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) compared to pediatric COVID-19. *Pediatr Radiol* 2021; 51(2):231-238
- 140 Denina M, Scolfaro C, Silvestro E, et al. Lung Ultrasound in Children With COVID-19. *Pediatrics* 2020; 146 (1)
- 141 Soldevila Langa L et al. Interpretación de las pruebas diagnósticas de la COVID-19 FMC. 2021;28(3):167-73
- 142 Kim D, Quinn J, Pinsky B, Shah NH, Brown I. Rates of Co-infection Between SARS-CoV-2 and Other Respiratory Pathogens. *JAMA.* 2020;323:2085-6.
- 143 Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020;323 (22):2249–51
- 144 Ward BJ, Gobeil P, Séguin A, Atkins J, Boulay I, Charbonneau PY et al. Phase 1 trial of a Candidate Recombinant Virus-Like Particle Vaccine for Covid-19 1 Disease Produced in Plants. *medRxiv.* 2020;1-58
- 145 Martins MM, Prata-Barbosa A, Magalhães-Barbosa MC de, Cunha AJLA da. Clinical and laboratory characteristics of sars-cov-2 infection in children and adolescents. *Rev Paul Pediatr.* 2021; 39
- 146 Liu C, He Y, Liu L, Li F, Shi Y. Children with COVID-19 behaving milder may challenge the public policies: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr.* 2020; 20:410.
- 147 Meena J, Yadav J, Saini L, Yadav A, Kumar J. Clinical Features and Outcome of SARS-CoV-2 Infection in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *Indian Pediatr.* 2020; 57:820-6.
- 148 P. Storch-de-Gracia et al. Factores de riesgo para COVID-19 complicado *Anales de Pediatría* 2020; 93, 323-333]
- 149 Romo DKJ, Saucedo REG, Hinojosa MS, Mercado RJY, Uc RJE, Ochoa GE et al. Manifestaciones clínicas de la COVID-19. *Rev Latin Infect Pediatr.* 2020; 33 (1): 10-32.
- 150 León-Lara X, Otero-Mendoza F. Desarrollo de vacunas contra SARS-CoV-2. *Acta Pediatr Méx* 2020; 41 (1):23-26
- 151 Morilla, L., Morel, Z., & Pavlicich, V. (2020). Características clínicas de los pacientes pediátricos con COVID-19 en un departamento de emergencia. *Pediatría (Asunción)*, 47(3), 124-131. <https://doi.org/10.31698/ped.47032020002>
- 152 Rodríguez-Portilla, et al. Características clínicas y epidemiológicas de niños con infección por SARS-CoV-2 internados en un hospital peruano. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2020;38(2):261- 6. doi: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2021.382.6719>
- 153 Llaque-Quiroz, et al. Características clínicas y epidemiológicas de niños con COVID-19 en un hospital pediátrico del Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2020;37(4):689-93. doi: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.374.619>
- 154 Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julían A, Lanaspá M, Lancella L, Calò Carducci FI, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Heal.* 2020;4:653–61
- 155 Bellino S, Punzo O, Rota MC, Del Manso M, Urdiales AM, Andrianou X, et al. COVID-19 Disease Severity Risk Factors for Pediatric Patients in Italy. *Pediatrics.* 2020;146:e202009399.
- 156 Graff K, Smith C, Silveira L, Jung S, Curran-Hays S, Jarjour J, et al. Risk Factors for Severe COVID-19 in Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40:e137–45.
- 157 Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Kambhampati A, Chai SJ, Reingold A, et al. Hospitalized with Laboratory-Confirmed COVID-19 - COVID-NET, 14 States, March 1-July 25, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69:1081–8.
- 158 Chao JY, Derespina KR, Herold BC, Goldman DL, Aldrich M, Weingarten J, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized and Critically Ill Children and Adolescents with Coronavirus Disease 2019 at a Tertiary Care Medical Center in New York City. *J Pediatr.* 2020;223:14-19.e2.
- 159 DeBiasi RL, Song X, Delaney M, Bell M, Smith K, Pershad J, et al. Severe Coronavirus Disease-2019 in Children and Young Adults in the Washington, DC, Metropolitan Region. *J Pediatr.* 2020;223:199–203.e1.
- 160 Derespina KR, Kaushik S, Plichta A, Conway EE, Bercow A, Choi J, et al. Clinical Manifestations and Outcomes of Critically Ill Children and Adolescents with Coronavirus Disease 2019 in New York City. *J Pediatr.* 2020;226:55-63.e2.
- 161 Tebas P, Yang S, Boyer JD, Reuschel EL, Patel A, Christensen-Quick A, et al. Safety and immunogenicity of INO-4800 DNA vaccine against SARS-CoV-2: A preliminary report of an open-label, Phase 1 clinical trial. *EClinicalMedicine.* 2021;31:100689
- 162 Yoon S, Li H, Lee KH, Hong SH, Kim D, Im H, et al. Clinical Characteristics of Asymptomatic and Symptomatic Pediatric Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review. *Med Kaunas Lith.* 2020; 56:474
163. Martins MM, Prata-Barbosa A, Magalhães-Barbosa MC de, Cunha AJLA da. Clinical and laboratory characteristics of sars-cov-2 infection in children and adolescents. *Rev Paul Pediatr.* 2021; 39:e2020231.
- 164 Pereira MFB, Litvinov N, Farhat SCL, Eisenkraft AP, Gibelli MABC, Carvalho WB de, et al. Severe clinical spectrum with high mortality in pediatric patients with COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome. *Clinics.* 2020;75:e2209.
- 165 Meena J, Yadav J, Saini L, Yadav A, Kumar J. Clinical Features and Outcome of SARS-CoV-2 Infection in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *Indian Pediatr.* 2020;57:820–6.
- 166 Gaborieau L, Delestrain C, Bensaid P, Vizeneux A, Blanc P, Garraffo A, et al. Epidemiology and clinical presentation of children hospitalized with SARS-CoV-2 infection in suburbs of paris. *J Clin Med.* 2020;9:10.
- 167 Korkmaz MF, Türe E, Dorum BA, Kılıç ZB. The Epidemiological and Clinical Characteristics of 81 Children with COVID-19 in a Pandemic Hospital in Turkey: an Observational Cohort Study. *J Korean Med Sci.* 2020;35:e236.
- 168 Mamishi S, Movahedi Z, Mohammadi M, Ziaee V, Khodabandeh M, Abdolsalehi MR, et al. Multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection in 45 children: a first report from Iran. *Epidemiol Infect.* 2020;148:e196.

XIII ANEXOS

1. Hoja de recolección de datos

“Perfil clínico-epidemiológico de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes pediátricos hospitalizados en la UMAE Hospital de Pediatría CMNO IMSS del 1 de marzo 2020 al 30 de septiembre de 2021”

Características Demográficas						
Sexo			Edad			
Condición médica pre-existente			Cual:			
Cuadro clínico			Complicaciones			
Síntomas:	Si	No	Patología	Si	No	
Tos			Pulmonares*:			Cuales:
Fiebre			Infecciosas*:			Cuales:
Dolor torácico						
Disnea			*Patógeno aislado:			Cuales:
Disgeusia						
Anosmia						
Diarrea						
Vómito						
Mialgias						
Exantema relacionado a SARS-CoV-2						
Diagnostico						
Prueba	(+)	(-)				
PCR-TR						
Prueba antigénica						
Al ingreso:	Valor		Normal		Anormal	
Leucocitos						
Linfocitos						
Neutrófilos						
Plaquetas						
PCR						
Procalcitonina						
PaO2						
Ferritina						
Dimero D						
Fibrinógeno.						
Gasometría Arterial						
Radiografías:						
Tomografías:						
Tratamiento						
	Si	No	Cual			Duración
Antibiótico						
Esteroides						
Oxigenoterapia:						
Ventilación mecánica			Tipo:			Días:

Evolución	
Días hospitalización	
Ingreso a terapia respiratoria:	
Destino de egreso	

Anexo 2.

Carta de dispensa del consentimiento informado

ANEXO 2.

Anexo 2. CARTA DE DISPENSA DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA

Guadalajara, Jalisco a Octubre 2021

I. IDENTIFICACIÓN DEL ESTUDIO:

Investigador Responsable: Dra. Marcela Espinoza Oliva
Título del Estudio: "Perfil clínico-epidemiológico de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes pediátricos hospitalizados en la UMAE Hospital de Pediatría CMNO IMSS del 1 de marzo 2020 al 30 de septiembre de 2021"

II. JUSTIFICACIÓN DE LA DISPENSA:

Por medio del presente solicito al Comité de ética en investigación, dispensa para prescindir del consentimiento informado, ya que nuestro estudio es considerado como una investigación sin riesgo sustentado en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación 2014, artículo 17, basado en registros, expedientes electrónicos y físicos con datos anónimos, identificados únicamente por número de folio. Sin la dispensa la investigación será impracticable, ya que, al tratarse de un estudio retrospectivo, no hay forma de ubicar a los tutores legales de los pacientes participantes y de solicitar y firmar consentimiento informado, el estudio preservará en todo momento la privacidad de la información recabada, sin registrar nombre y número de afiliación. Por lo que apegándonos a la pauta 10 de la CIOMS (Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas) solicitamos esta dispensa.

Dra. Marcela Espinoza Oliva
Nombre y firma de investigador responsable

Anexo 3.

Carta de confidencialidad

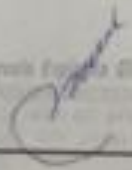
Anexo 3 Carta de Confidencialidad

Guadalajara, Jalisco a Octubre 2021

La C. Marcela Espinoza Oliva Infectóloga Pediatra, investigadora responsable del proyecto titulado "Perfil clínico-epidemiológico de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes pediátricos hospitalizados en la UMAE Hospital de Pediatría CMNO IMSS del 1 de marzo 2020 al 30 de septiembre de 2021" el C. Hernán Gutiérrez investigador asociado y el C. Benigno Alberto Jiménez Huerta estudiante colaborador de segundo año de infectología pediátrica con domicilio ubicado en Av. Belisario Domínguez No. 735, Colonia Independencia, C. P 44340, Guadalajara, Jalisco; a Octubre 2021, se comprometen a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, directivas, directrices, circulares, contratos, convenios, instructivos, notas, memorandos, archivos físicos y/o electrónicos, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información que documente el ejercicio de las facultades para la evaluación de los protocolos de investigación, a que tenga acceso en mi carácter investigador responsable, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en el ejercicio de mis funciones como investigador responsable.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se estará acorde a la sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Estado de Jalisco, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

ACEPTO


Dr. Marcela Espinoza Oliva
Infectóloga Pediatra
C. P. 44340

Nombre y firma



Dicamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 1302
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE LIC. IGNACIO GARCÍA TELLEZ, GUADALAJARA, JALISCO

Registro COFEPRIS E7-CI 14 038 048
Registro COBIOÉTICA CONBIOÉTICA 14 CIO 001 2018023

FECHA: Monterrey, 11 de enero de 2022

Dra. Martha Marcela Espinoza Oliva

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Perfil clínico-epidemiológico de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes pediátricos hospitalizados en la UMAE Hospital de Pediatría CMNO IMSS del 1 de marzo 2020 al 30 de septiembre de 2021** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A.P.R.O.B.A.D.O.**

Número de Registro Institucional

R-2022-1302-003

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

H.E. Ruth Alejandrina Castillo Sánchez
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 1302

RECIBIDO

IMSS
SECRETARÍA DE SALUD