



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

**STAR MEDICA: HOSPITAL INFANTIL PRIVADO**

**PREDICTORES DE USO DE OXÍGENO  
SUPLEMENTARIO Y VENTILACIÓN MECÁNICA  
INVASIVA EN PACIENTES CON NEUMONIA POR  
COVID-19 EN EL HOSPITAL INFANTIL PRIVADO**

**TESIS**

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

**PRESENTA:  
Ligia Fernanda Meza Logroño**

**TUTOR-DIRECTOR DE TESIS:  
Dr. Francisco Javier Otero Mendoza**



CIUDAD DE MEXICO, 2023





Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

**PREDICTORES DE USO DE OXÍGENO SUPLEMENTARIO Y VENTILACIÓN  
MECÁNICA INVASIVA EN PACIENTES CON NEUMONIA POR COVID-19  
EN EL HOSPITAL INFANTIL PRIVADO**

**AUTORIZACIONES**



---

**Dr. Armando Anaya Corona**  
**DIRECTOR MÉDICO DEL HOSPITAL INFANTIL PRIVADO**  
**STAR MÉDICA**



---

**Dra. Marisol Fonseca Flores**  
**JEFA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL INFANTIL**  
**PRIVADO STAR MÉDICA**



---

**Dr. Francisco Javier Otero Mendoza**  
**TUTOR DE TESIS**  
**MÉDICO INFECTÓLOGO PEDIATRA**  
**HOSPITAL INFANTIL PRIVADO STAR MÉDICA**



PREDICTORES DE USO DE OXÍGENO SUPLEMENTARIO Y VENTILACIÓN  
MECÁNICA INVASIVA EN PACIENTES CON NEUMONIA POR COVID-19  
EN EL HOSPITAL INFANTIL PRIVADO

**COLABORADORES:**

**INVESTIGADOR RESPONSABLE**

INFECTÓLOGO PEDIATRA: DR. FRANCISCO JAVIER OTERO MENDOZA

FIRMA: \_\_\_\_\_



**INVESTIGADOR PRINCIPAL**

DRA. LIGIA FERNANDA MEZA LOGROÑO

FIRMA: \_\_\_\_\_



# Índice

Abreviaturas .....	6
Dedicatoria .....	7
Resumen .....	8
Abstract .....	9
1. Introducción .....	10
1.1. Marco teórico .....	10
1.1.1. Introducción al COVID-19.....	10
1.1.2. Impacto de la pandemia por Covid-19 .....	13
1.1.4. Diagnóstico de Covid-19.....	14
1.1.3. Patrones de presentación clínica de Covid-19 en pediatría .....	17
1.1.5. Manejo del Covid-19 .....	19
1.1.6. Oxigenoterapia en pacientes con Covid-19.....	21
2. Planteamiento del problema .....	24
3. Pregunta de investigación.....	25
4. Hipótesis .....	25
4.1. Hipótesis alterna .....	25
4.2. Hipótesis nula .....	25
5. Objetivos.....	25
5.1. Objetivo General .....	25
5.2. Objetivos Específicos.....	25
6. Metodología .....	26
6.1. Sitio del estudio.....	26
6.2. Población del estudio.....	26
6.3. Tipo de estudio.....	26
6.4. Características del estudio .....	26
6.4. Criterios de selección .....	26
6.4.1 Criterios de inclusión.....	26
6.4.2. Criterios de exclusión.....	27
6.4.3 Criterios de eliminación .....	27
6.5 Tamaño de la muestra .....	27
6.6. Descripción operativa del estudio .....	27
6.7. Descripción de las variables.....	28

6.8. Análisis estadístico .....	30
7. Resultados .....	32
8. Discusión.....	36
9. Conclusión .....	38
10. Referencias .....	38
11. Figuras y Tablas .....	45
12. Anexos .....	55

## **Abreviaturas**

**ACE-2** Enzima Convertidora de Angiotensina 2

**ARN** Ácido Ribonucleico

**CO<sub>2</sub>** Dióxido de Carbono

**EPOC** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

**FiO<sub>2</sub>** Fracción inspirada de oxígeno

**HFNC** Puntas nasales de alto flujo

**IFN** Interferon

**MERS-CoV** Middle East Respiratory Syndrome

**MHC** Complejos Mayores de Histocompatibilidad

**MIS-C** Síndrome Inflamatorio Multisistémico

**OMS** Organización Mundial de la Salud

**PCR** Reacción en cadena de la polimerasa

**Proteína E** Proteína Envelop (envoltura)

**Proteína N** Proteína Nucleocapsid (nucleocápside)

**Proteína S** Proteína Spike (pico)

**SARS-CoV-2** Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

**SIRA** Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda

**UTIP** Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica

**UCIN** Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

**VMI** Ventilación Mecánica Invasiva

## Dedicatoria

“Don’t only practice your art, but force your way into its secrets, for it and knowledge can raise men to the divine.”

— Ludwig van Beethoven

A mi esposo Fernando por su sacrificio y esfuerzo, por ser mi apoyo incondicional desde siempre y el mejor compañero de vida durante estos años de residencia, gracias por tu comprensión, cariño y amor.

A mis padres por haberme forjado como la persona que soy en la actualidad, muchos de mis logros se los debo a ustedes, incluidos este, gracias por estar siempre para mí a pesar de la distancia, por regalarme sonrisas cuando más las necesito y refugio.

A mis hermanas Valeria, Victoria y Jessenia que son mi más grande motor y mi fuente de inspiración, las amo con todo mi corazón.

A mis abuelas Nena y Lupe por ser mi mayor fuente de alegría, gracias por estar siempre para mí cuando lo necesito y por hacer de mí un mejor ser humano.

A mi tío Andrés y Héctor por su soporte absoluto, gracias por sus palabras de motivación para alcanzar mis metas y animarme a seguir adelante.

Y a mi compañera más fiel durante todas las noches de desvelo Dulce María.

*Gracias a todos por creer en mí.*



## Resumen

La infección por Covid-19 es una de las pandemias más significativas de la época actual. Aunque ya no se considera una emergencia mundial por la OMS, continúa causando problemas a nivel mundial y México no es la excepción.

La complicación más frecuente en infecciones por Covid-19 es la neumonía a pesar de la vasta información respecto al tema, aún existe una brecha de información en cuanto a los factores predictores para el uso de oxígeno suplementario y la ventilación mecánica invasiva en pacientes con neumonía por Covid-19.

Por lo que se realiza este trabajo de investigación el que se llevó a cabo en el Hospital Infantil Privado Star Médica, captando a 84 pacientes entre 0 y 18 años, que fueron diagnosticados con neumonía por Covid-19 en el período del 2020-2022.

Se realizó un análisis de tipo descriptivo, univariado y multivariado buscando la relación entre la edad, hallazgos de laboratorio y comorbilidades con el uso de cualquier tipo de dispositivo de oxígeno suplementario o la duración de la estancia hospitalaria.

Encontrando una asociación significativa con el uso de puntas nasales de alto flujo y positividad de la prueba PCR. Con respecto a la necesidad de ventilación mecánica invasiva, se observaron asociaciones significativas con positividad de la PCR, leucocitosis y trombocitopenia. Tanto la trombocitosis como el uso de antibióticos demostraron una asociación significativa con un tiempo más largo de estancia hospitalaria, lo que podría indicar una mayor respuesta inflamatoria. Se requieren más investigaciones para confirmar estos hallazgos y explorar más a fondo las relaciones entre estas variables.

## **Abstract**

Covid-19 infection is one of the most significant pandemics of the current era. Although it is no longer considered a global emergency by WHO (World Health Organization) it continues causing problems around the World and Mexico is not an exception.

The most frequent Covid-19 complication is pneumonia. Despite the vast amount of information in this topic, there is still an information gap regarding the predictive factors for use supplemental oxygen and invasive mechanical ventilation in patients with pneumonia. by Covid-19.

Therefore, this investigation work is carried out at the Star Medica Private Children's Hospital, recruiting as sample 84 patients between 0 and 18 years of age, who were diagnosed with pneumonia by Covid-19 in the period 2020-2022.

A descriptive, univariate, and multivariate analysis was done looking for the relationship between age, laboratory findings and comorbidities with the use of any type of supplemental oxygen device or the length of hospital stay.

Finding a significant association with the use of high flow nasal cannula and the positivity of PCR test. Regarding the need for invasive mechanical ventilation, significant associations were observed with PCR positive, leukocytosis, and thrombocytopenia. Both thrombocytosis and antibiotic treatment demonstrated a significant association with a longer hospital stay, which could indicate a greater inflammatory response. Further research is required to confirm these findings and further explore the relationships between these variables.

# **1. Introducción**

## **1.1. Marco teórico**

### **1.1.1. Introducción al COVID-19**

#### **1.1.1.1. Descripción del virus**

El SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) es un coronavirus identificado por primera vez en diciembre de 2019 en Wuhan, China, y es el causante de la enfermedad conocida como Covid-19.<sup>1</sup> Los coronavirus comprenden una gran familia de virus patógenos, algunos de los cuales causan enfermedades en humanos y otros en mamíferos como camellos, gatos y murciélagos.<sup>2</sup>

Los coronavirus se dividen en alfacoronavirus, betacoronavirus y gamacoronavirus, siendo el SARS-CoV-2 un betacoronavirus, como también lo son el SARS-CoV y el Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV), todos los cuales tienen sus orígenes en los murciélagos y han causado brotes infecciosos a lo largo del tiempo.<sup>3</sup> La secuenciación genómica ha demostrado que el SARS-CoV-2 es un virus ácido ribonucleico (ARN) monocatenario envuelto de sentido positivo, con un genoma de aproximadamente 30,000 nucleótidos.<sup>4</sup>

El virus presenta una “corona” de proteínas en su superficie, que son proyecciones de proteínas de superficie a través de la membrana, de ahí su nombre. Cada una de las puntas que se proyectan de la cápside, vistas en microscopía electrónica, corresponden a proteínas de pico (S), la cual es crítica para que el virus se adhiera y entre en las células humanas.<sup>5</sup> Además de la proteína S, las partículas del virus también contienen las proteínas de membrana (M), envoltura (E) y nucleocápside (N); las cuales tienen funciones estructurales y enzimáticas importantes.<sup>1</sup> (Figura 1.)

#### **1.1.1.2. Adquisición del virus y replicación**

El SARS-CoV-2 se transmite principalmente de persona a persona a través de las gotitas respiratorias producidas cuando una persona infectada tose, estornuda, habla o respira. Estas gotitas pueden ser inhaladas por personas que están cerca, típicamente a menos de dos metros

de distancia. De relevancia, sigue habiendo controversia en si la transmisión por fómites constituye una forma relevante de contagio del virus.<sup>6</sup>

Después de la adquisición, el SARS-CoV-2 penetra en las células humanas al unirse al receptor de la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ACE-2) en la superficie de las células a través de su proteína S.<sup>7</sup> Una vez dentro de la célula, el virus libera su ARN genómico en el citoplasma. El ARN viral sirve como una plantilla para la traducción directa de las poliproteínas virales y también como una plantilla para la replicación y transcripción del genoma viral. La proteasa viral procesa las poliproteínas en proteínas funcionales individuales.<sup>8</sup>

El genoma viral es luego replicado y transcrito. Se ensamblan nuevas partículas virales a partir del genoma viral replicado y las proteínas procesadas por las proteasas, y, finalmente, las partículas virales son liberadas fuera de la célula por exocitosis.<sup>9</sup> Es importante señalar que la duración del ciclo de replicación del SARS-CoV-2 en las células humanas todavía está siendo investigada, aunque los estudios sugieren que puede ser de varias horas.<sup>10</sup>

#### **1.1.1.3. Respuesta inmunológica al virus**

La respuesta inmunológica al SARS-CoV-2 es compleja y todavía está siendo estudiada de manera constante. Se cree que las respuestas inmunológicas tanto innata como adaptativa del cuerpo juegan un papel crucial en la determinación de la gravedad de la enfermedad Covid-19.

Una vez que el virus invade el cuerpo, es reconocido por múltiples receptores de reconocimiento de patógenos en las células del huésped, lo que desencadena la producción de interferones (IFN) de tipo I y III. Estos IFNs pueden inhibir la replicación viral y promover la respuesta inmunitaria.<sup>11</sup>

Además, los antígenos virales son presentados a distintos tipos de linfocitos T por las células presentadoras de antígenos, lo que lleva a la activación de estas primeras. Al activarse los linfocitos T citotóxicos, estos pueden lisar directamente las células infectadas por el virus, al haber un cambio en la expresión de los complejos mayores de histocompatibilidad tipo 1 (MHC) en la superficie de las células infectadas.<sup>12</sup> Así mismo, los linfocitos T cooperadores generan citocinas que activan a distintas células para estimular la activación de múltiples células efectoras

y la producción de citocinas inflamatorias. Por último, la interacción entre linfocitos T cooperadores y linfocitos B promueve la producción de anticuerpos específicos del virus.<sup>13</sup>

La producción de anticuerpos por las células B, particularmente los anticuerpos que se unen a la proteína S del virus parecen ser de crucial importancia ya que pueden neutralizar el virus, prevenir su entrada en las células y promover su eliminación del cuerpo; y pueden ser el principal mecanismo de eliminación el virus en el cuerpo humano.<sup>14</sup>

Es importante destacar que se ha observado una fuerte respuesta inmunitaria innata y una respuesta inmunitaria adaptativa tardía y disfuncional en los casos graves de Covid-19. Este desequilibrio puede conducir a la perpetuación de un estado proinflamatorio sin una regulación adecuada y por lo tanto generar daño tisular.<sup>15</sup>

#### **1.1.1.4. Fisiopatología de la neumonía por Covid-19**

La neumonía por Covid-19 se produce cuando hay invasión directa del SARS-CoV-2 en el parénquima pulmonar, lo que provoca una inflamación local y daño alveolar.<sup>16</sup> Inicialmente, el SARS-CoV-2 invade las células del tracto respiratorio superior y se replica, lo que se manifiesta con los síntomas respiratorios superiores.<sup>17</sup>

A medida que el virus se propaga, puede llegar a los pulmones y unirse a los ACE-2 de los neumocitos de tipo II en los alvéolos. La invasión del virus desencadena las respuestas inmunológicas comentadas previamente, lo que conduce a la liberación de citoquinas y la activación de células inmunitarias como los neutrófilos, linfocitos y los macrófagos que ocasionarán daño alveolar.<sup>18</sup>

En algunos pacientes, especialmente aquellos con enfermedad grave, se produce una liberación excesiva de citocinas, también conocida como "tormenta de citoquinas". Esta respuesta inflamatoria hiperactiva causa un mayor daño en los tejidos al tener mayor reclutamiento de elementos del sistema inmune, lo que resulta en acúmulo de exudados y detritos celulares dentro de los alvéolos. Este daño impide el intercambio normal de oxígeno y dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>), lo que lleva a hipoxia y en ocasiones hipercapnia.<sup>17</sup>

Además, la respuesta inmunitaria puede resultar en la formación de microtrombos en las arteriolas pulmonares, lo que puede empeorar aún más el intercambio gaseoso al alterar la relación ventilación/perfusión y potencialmente llevar a complicaciones como tromboembolismo pulmonar y falla circulatoria derecha, sobre todo cuando es muy elevada la carga trombótica.<sup>19</sup>

### **1.1.2. Impacto de la pandemia por Covid-19**

El Covid-19 ha tenido un impacto significativo desde su aparición en diciembre de 2019. El virus ha infectado a millones de personas en todo el mundo y ha provocado cientos de miles de muertes, marcando una de las pandemias más graves de la historia moderna.<sup>20</sup>

El impacto del Covid-19 va más allá de la salud y la mortalidad. La pandemia ha tenido profundas repercusiones económicas, sociales y políticas. A nivel económico, ha causado una recesión global, con desempleo masivo, cierre de empresas y trastornos en el comercio y las cadenas de suministro.<sup>21</sup> Por lo tanto, es importante continuar estudiando su repercusión a nivel mundial y en México, considerándolo un problema de salud en curso.

#### **1.1.2.1. Impacto del Covid-19 a nivel global.**

A pesar de que la Organización Mundial de la Salud (OMS) ya no consideraba al Covid-19 como una emergencia sanitaria global, los sistemas de salud en todo el mundo siguen afrontando desafíos de esta infección.<sup>22</sup> La implementación masiva de la vacunación contribuyó a una reducción significativa en la gravedad de la enfermedad y en las tasas de hospitalización y mortalidad en muchos países. Sin embargo, la distribución desigual de las vacunas y las tendencias de no vacunación presentan un reto a la población ya que ponen a poblaciones vulnerables en riesgo de sufrir casos graves de infección.<sup>23</sup> Además, la aparición de variantes del SARS-CoV-2, potencialmente resistentes a la inmunización o manejos actuales, y la necesidad de acoplar campañas de vacunación y medidas de detección de casos sospechosos, siguen siendo un reto para los diferentes sistemas de salud y para la OMS.<sup>24</sup>

### **1.1.2.2. Impacto del Covid-19 en México**

En México, la pandemia de Covid-19 ha tenido un impacto significativo desde su aparición hasta la fecha. México ha experimentado un número elevado de casos y muertes debido al Covid-19, destacando como uno de los países más afectados de América Latina.<sup>25</sup>

En los años 2022 y 2023, México continuó sintiendo los efectos de la pandemia de Covid-19, aunque con algunos cambios notables. A pesar de la introducción de las vacunas contra el Covid-19 y de las estrategias para mejorar su distribución, México enfrenta desafíos significativos. La desigual distribución de las vacunas dentro del país, las barreras para acceder a ellas, y el escepticismo de los padres para vacunar a sus hijos, han limitado el impacto de los esfuerzos de vacunación en la población pediátrica y permiten que sigan apareciendo casos graves en esta población.<sup>26</sup>

### **1.1.4. Diagnóstico de Covid-19**

El diagnóstico preciso y oportuno de la enfermedad es fundamental para el control y el manejo adecuado de la enfermedad. El diagnóstico de COVID-19 se basa en un conjunto de procedimientos que incluyen la evaluación de los síntomas clínicos, estudios de imagen, pruebas de laboratorio y el cumplimiento de criterios diagnósticos.<sup>27</sup>

Existe una fuerte asociación entre el diagnóstico oportuno de COVID-19 y la reducción de la morbimortalidad. Un estudio realizado por Lauer *et al.* destacó que la identificación temprana de los casos permite la cuarentena o el aislamiento de los individuos infectados, limitando así la propagación del virus.<sup>28</sup> Además, un diagnóstico temprano puede facilitar el acceso a un tratamiento adecuado y oportuno, mejorando el pronóstico de los pacientes y reduciendo las complicaciones graves y potencialmente mortales de la enfermedad.<sup>29</sup>

Las pruebas de detección temprana y el diagnóstico oportuno también pueden aliviar la carga en los sistemas de atención de salud. Según Peto *et al.*, el diagnóstico temprano puede prevenir la saturación hospitalaria y permitir la utilización efectiva de los recursos de atención de salud, mejorando así los resultados de salud y reduciendo la mortalidad.<sup>30</sup>

#### **1.1.4.1 Criterios diagnósticos**

Según la OMS, un caso sospechoso de COVID-19 se define por síntomas de infección respiratoria aguda y un historial de viaje a una zona con transmisión comunitaria de COVID-19 o contacto con un caso confirmado o probable en los 14 días antes del inicio de los síntomas. Un caso confirmado es un caso sospechoso que ha sido confirmado por laboratorio mediante RT-PCR o antígeno, independientemente de los signos y síntomas clínicos.<sup>31</sup>

La reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) es la prueba estándar de oro para el diagnóstico de COVID-19. Esta prueba detecta el ARN viral en muestras respiratorias, incluyendo hisopos nasofaríngeos y orofaríngeos, lavado bronco alveolar y esputo.<sup>32</sup>

Además de la RT-PCR, se pueden realizar otras pruebas de laboratorio en pacientes con sospecha de COVID-19 como la detección del antígeno de Covid-19, anticuerpos contra Covid-19 y actualmente el panel respiratorio (PR) *FilmArray* (PR-*FilmArray*) que es un equipo automatizado de PCR múltiples que detecta 18 virus respiratorios y 4 bacterias y desde diciembre de 2020 también se ha incluido en este panel el Coronavirus SARS Cov2 permitiendo la detección de un total de 22 patógenos causantes de infecciones respiratorias, a partir de una única muestra de hisopado nasofaríngeo.<sup>33</sup>

#### **1.1.4.2 Estudios de laboratorio**

En el contexto de la infección por COVID-19, los estudios de laboratorio son esenciales para comprender la patofisiología de la enfermedad y guiar el manejo clínico. Además de la RT-PCR para la detección directa del virus, ciertos cambios en los parámetros de laboratorio se han asociado con la infección y pueden proporcionar una indicación de la gravedad de la enfermedad.<sup>34</sup>

**Linfopenia:** En particular, se ha observado linfopenia, o una disminución en el recuento de linfocitos, en pacientes con COVID-19. La linfopenia ha sido más pronunciada en casos graves y se ha asociado con peores resultados. Los mecanismos precisos detrás de la linfopenia en la infección por SARS-CoV-2 no se comprenden completamente, pero se cree que pueden involucrar la lisis celular directa, así como la disfunción inmunitaria inducida por el virus.<sup>17</sup>



**Marcadores inflamatorios:** Los pacientes con COVID-19 también han demostrado un aumento en varios marcadores inflamatorios. Estos incluyen la proteína C-reactiva (PCR), la ferritina, el dímero D, y las interleucinas 6 (IL-6) y 10 (IL-10). En particular, niveles más altos de estos marcadores se han asociado con enfermedad más grave y peores resultados.<sup>35</sup>

**Pruebas de función hepática y renal:** También se han observado anomalías en las pruebas de función hepática y renal en pacientes con COVID-19. Estas alteraciones pueden reflejar el daño directo del virus a estos órganos, o pueden ser secundarias a la inflamación sistémica o al choque que pudiera producir el virus.<sup>36</sup>

Las pruebas de laboratorio pueden desempeñar un papel importante en el seguimiento de la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento en pacientes con COVID-19. Sin embargo, siempre deben interpretarse en el contexto de la presentación clínica general del paciente.

#### **1.1.4.3 Estudios de imagen**

Las técnicas de imagen juegan un papel importante en la evaluación de pacientes con sospecha de COVID-19. La radiografía de tórax puede mostrar signos de neumonía, incluyendo consolidación y opacidades en vidrio deslustrado. Sin embargo, estos hallazgos no son exclusivos de COVID-19 y pueden estar presentes en otras enfermedades pulmonares.<sup>37</sup>

La tomografía computarizada (TC) de tórax tiene una sensibilidad más alta que la radiografía de tórax para la detección de hallazgos de COVID-19. Los hallazgos típicos en la TC de tórax en pacientes con COVID-19 incluyen opacidades bilaterales en vidrio deslustrado, a menudo con un patrón periférico. Sin embargo, el uso de la TC debe ser cuidadosamente considerado debido a la exposición a la radiación y a las implicaciones logísticas, como la necesidad de limpieza profunda después del escaneo de un paciente con COVID-19.<sup>38</sup>

#### **1.1.4.4 Diagnóstico diferencial**

El diagnóstico diferencial de COVID-19 puede ser desafiante debido a la superposición de síntomas con otras infecciones respiratorias y afecciones pulmonares. A continuación, se

presentan algunas de las consideraciones más comunes en el diagnóstico diferencial de COVID-19:

**Infecciones respiratorias virales:** La presentación clínica de COVID-19 puede ser similar a la de otras infecciones respiratorias virales, como la influenza, el resfriado común, el MERS y el SARS. Todas estas enfermedades pueden presentarse con fiebre, tos, disnea y en casos graves SIRA.<sup>39</sup>

**Infecciones bacterianas:** Las infecciones bacterianas, incluyendo la neumonía bacteriana y la tuberculosis, deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial de COVID-19. Aunque la presentación clínica puede ser similar, las infecciones bacterianas pueden ser diferenciadas por los resultados de las pruebas de laboratorio y de las pruebas de imagen, como la radiografía de tórax o la tomografía computarizada (TC) de tórax.<sup>40</sup>

**Enfermedades pulmonares no infecciosas:** Las enfermedades pulmonares no infecciosas, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el asma, también deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial de COVID-19. Aunque estos trastornos pueden exacerbarse con una infección respiratoria, generalmente se caracterizan por un curso crónico y una progresión más lenta de los síntomas.<sup>41</sup>

### **1.1.3. Patrones de presentación clínica de Covid-19 en pediatría**

El espectro de presentaciones clínicas de la infección por Covid-19 en población pediátrica es muy variable, siendo en la mayoría de los casos asintomáticos o casos leves, sin embargo, existen complicaciones graves de esta enfermedad que la hacen potencialmente mortal y, por lo tanto, es útil el estudio de la presentación clínica en una dicotomización en casos leves y graves; tomando siempre a consideración que esto es en realidad un continuo en el espectro de severidad.

#### **1.1.3.1 Formas leves de presentación de la infección por Covid-19 en pediatría**

La mayoría de los niños y adolescentes que se infectan con el virus SARS-CoV-2 presentan formas leves de la enfermedad Covid-19. Estos casos pueden manifestarse de diversas formas, desde la ausencia total de síntomas hasta síntomas de resfriado común.<sup>42</sup> Es importante señalar que los niños a pesar de ser asintomáticos pueden seguir transmitiendo el virus a otras personas por lo

que el tener un contacto positivo, incluso ante la ausencia de síntomas, se deberán tomar medidas de aislamiento para la protección de otros pacientes.<sup>43</sup>

Los niños con formas leves de la infección por Covid-19 a menudo presentan síntomas similares a los de otras infecciones respiratorias virales. Los síntomas más comunes incluyen fiebre, tos y congestión nasal. Algunos niños pueden experimentar síntomas adicionales como dolor de garganta, cansancio, dolor de cabeza, dolores musculares, pérdida de olfato o gusto, náuseas o vómitos, y diarrea.<sup>44</sup>

### **1.1.3.2 Formas graves de presentación de la infección por Covid-19**

En algunos casos el Covid-19 puede causar cuadros más graves, como lo es neumonía, laringotraqueítis, SIRA, entre otros; que requieren hospitalización e incluso cuidados intensivos. Los niños con comorbilidades subyacentes, como enfermedades cardíacas congénitas, diabetes, enfermedades pulmonares crónicas y trastornos inmunológicos, tienen un mayor riesgo de enfermedad grave.<sup>45</sup>

#### **Neumonía**

La neumonía es una de las complicaciones graves más frecuentes de la infección Covid-19 en pediatría. Los síntomas pueden incluir fiebre, tos persistente, aumento del trabajo respiratorio, disnea, desaturación, cianosis, expectoración purulenta y en casos graves, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SIRA).<sup>46</sup>

Esta presentación, como se comentó previamente, se da cuando hay invasión de los neumocitos tipo 2 por el virus, lo que ocasiona inflamación a nivel alveolar, con ocupación de los mismos por detritos celulares y exudados inflamatorios; lo que a su vez producen alteración de la relación ventilación/perfusión y por lo tanto hipoxemia.<sup>46</sup>

#### **Síndrome Inflamatorio Multisistémico**

Una complicación más grave pero menos común es el Síndrome Inflamatorio Multisistémico (MIS-C). Este síndrome ocurre cuando diferentes partes del cuerpo sufren una activación desregulada del sistema inmune, afectando diferentes tejidos y, por lo tanto, llegando

a daño en múltiples órganos como lo son el corazón, los pulmones, los riñones, el cerebro, la piel, los ojos o los órganos gastrointestinales (ver Tabla 1 para los criterios diagnósticos del mismo).

Los síntomas pueden incluir fiebre persistente, dolor abdominal, vómitos, diarrea, exantema, coriza, astenia, adinamia, hipotensión, disnea, desaturación y falla orgánica; entre otros. El MIS-C puede ser mortal, al producir falla orgánica múltiple, pero la mayoría de los pacientes, si son atendidos de manera oportuna suelen tener tasas de mortalidad bajas, siendo de menos del 10% en la cohorte MISCO.<sup>47,48</sup>

### **1.1.5. Manejo del Covid-19**

El manejo de la enfermedad Covid-19 en pediatría, al igual que en adultos, está centrado en el apoyo sintomático, la prevención de la transmisión del virus y, en casos graves, el tratamiento de las complicaciones. Dado que la mayoría de los niños presentan formas leves de la enfermedad, a menudo el tratamiento implica el manejo sintomático en casa, con analgésicos y descongestionantes, y el aislamiento para prevenir la propagación del virus.<sup>49</sup>

Sin embargo, en los casos graves de Covid-19, puede ser necesaria la hospitalización y los tratamientos pueden incluir la administración de oxígeno, inmunomoduladores, y en casos extremos, el uso de soporte de ventilación mecánica y cardiovascular.<sup>50</sup>

#### **1.1.5.1. Fundamentos del manejo médico**

Como ya se ha mencionado, la mayoría de los niños con Covid-19 presentan síntomas leves, similares a un resfriado común. El manejo de estos casos se basa en el alivio de los síntomas, hidratación vía oral o intravenosa según el grado de deshidratación y, si es necesario, el uso de antipiréticos como el paracetamol o ibuprofeno para control de la fiebre. Para los niños con síntomas gastrointestinales, como náuseas o diarrea, se pueden indicar antieméticos y antidiarreicos.<sup>51</sup>

En caso de que el paciente cumpla cualquier criterio para infección grave (y algunos casos seleccionados, de infección moderada) por Covid-19 (Tabla 2), se deberá hospitalizar al paciente para poderle brindar oxigenoterapia, apoyo ventilatorio, agentes vasoactivos, inmunomoduladores u otras terapias según sea el caso.<sup>52</sup>

Para los niños con Síndrome Inflamatorio Multisistémico en Niños (MIS-C), la terapia con inmunoglobulina intravenosa (IVIG) y los corticosteroides son el pilar del tratamiento, esto principalmente por efecto antiinflamatorio.<sup>53</sup>

### **Inmunoglobulina intravenosa (IVIG)**

La IVIG se usa comúnmente en el tratamiento del MIS-C, generalmente a una dosis de 2 g/kg administrada en una infusión única. El mecanismo de acción de la IVIG no está completamente claro, pero se cree que modula la respuesta inmunitaria al proporcionar anticuerpos exógenos que pueden neutralizar el virus o bloquear la activación inmune. Las reacciones adversas a la IVIG pueden incluir cefalea, fiebre, escalofríos, fatiga, náuseas y vómitos. En casos raros, puede producirse una reacción anafiláctica. También existe el riesgo de complicaciones tromboembólicas, especialmente en pacientes con factores de riesgo subyacentes.<sup>54</sup>

### **Corticosteroides**

Los corticosteroides también se utilizan comúnmente en el tratamiento del MIS-C. La dosis habitual de metilprednisolona es de 1-2 mg/kg/día, administrada en dosis divididas. Los corticosteroides reducen la inflamación suprimiendo la respuesta inmunitaria desregulada que se observa en estos pacientes. Los corticosteroides pueden causar una serie de efectos secundarios, como hiperglicemia, aumento de las cifras tensionales y edema.<sup>55</sup> Las guías de práctica clínica basadas en evidencia recomiendan su uso en pacientes con enfermedad grave o crítica por COVID-19 es decir el subgrupo de pacientes que requieren oxígeno, los esteroides sistémicos probablemente reducen la mortalidad y los requerimientos de ventilación invasiva. En aquellos pacientes que no requieren oxígeno, los esteroides podrían asociarse a un incremento de la mortalidad.<sup>56</sup>

### **Remdesivir**

Remdesivir es un inhibidor de nucleótidos de acción directa en la ARN polimerasa del SARS-CoV-2. Inicialmente se aprobó para indicarlo a pacientes hospitalizados con COVID-19, aunque los resultados del estudio fueron pobres debido a que se administró en fases tardías de la enfermedad. Hace poco se encontró que su mayor beneficio puede ubicarse en etapas

tempranas de la infección.<sup>57</sup> La guía clínica para el tratamiento de la Covid-19 en México indica que se debe utilizar en: Pacientes hospitalizados con enfermedad moderada, menos de 8 días desde el inicio de los síntomas, mayores de 12 años con peso mayor a 40 kilos, requerimientos mínimos de oxígeno (menos de 15 litros por minuto, no en ventilación mecánica), en unidades de salud de segundo y tercer nivel de atención, tasa de filtrado glomerular > 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Beneficios demostrados hasta el momento reducción del 28% en la mortalidad al día 28 de enfermedad en pacientes con bajos requerimientos de oxígeno, su uso sigue en investigación y al momento no existen datos estadísticamente significativos.<sup>58</sup>

### **1.1.6. Oxigenoterapia en pacientes con Covid-19**

En niños, la oxigenoterapia es el pilar fundamental para el manejo de la insuficiencia respiratoria aguda.<sup>59</sup> El objetivo principal de la oxigenoterapia es corregir la hipoxemia. Aunque es un tema en constante estudio, la administración temprana podría mejorar el pronóstico de estos pacientes.<sup>52</sup> En los casos en los cuales haya datos de dificultad respiratoria importante u otras indicaciones de ventilación mecánica invasiva, se recomienda la intubación orotraqueal y la ventilación con metas de protección pulmonar.

#### **1.1.6.1. Fundamentos de la oxigenoterapia y su importancia en la insuficiencia respiratoria.**

La oxigenoterapia es el proceso de administrar oxígeno suplementario a los pacientes que no son capaces de mantener niveles adecuados de oxigenación sanguínea para lograr las demandas del cuerpo, dado a menudo por una alteración en el parénquima pulmonar. La hipoxemia es el término que se refiere a una disminución en el nivel de oxígeno en la sangre, mientras que la hipoxia se refiere a las alteraciones celulares por falta de oxígeno en un tejido.<sup>59</sup>

En condiciones normales, el cuerpo humano es capaz de cubrir estas demandas con la cantidad de oxígeno localizada en la atmósfera a través de un equilibrio entre el aire inhalado y el aire consumido. Al inhalar aire ambiente, este pasa por la nariz o boca, tráquea, bronquios, bronquiolos de conducción, bronquiolos respiratorios y finalmente los alveolos, donde ocurre el intercambio gaseoso.<sup>60</sup>

El intercambio gaseoso a nivel alveolar es fundamental para la vida humana ya que permite mantener niveles adecuados de oxígeno y desechar el dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>)

producido por la respiración y el metabolismo del ácido carbónico. Al llegar a los alveolos estos gases se intercambian a través de la membrana alveolo-capilar gracias a un gradiente de concentración por un proceso de difusión.<sup>61</sup>

La difusión de gases a través de la membrana alveolocapilar se rige por la primera ley de Fick, que establece que la tasa de difusión de un gas a través de una barrera, como la membrana alveolocapilar, es directamente proporcional al área de la superficie y la diferencia de presión del gas a través de la barrera, e inversamente proporcional al grosor de la barrera <sup>62</sup>, como se ve en la Figura 2.

De relevancia para la infección por Covid-19, al existir exudado inflamatorio, detrito celular celular y en enfermedades crónicas, acúmulo de material fibrótico, el grosor de la membrana alveolocapilar y la superficie de intercambio se ven alterados, por lo que se requiere aumentar el gradiente de oxígeno para lograr una difusión adecuada de oxígeno.<sup>63</sup>

En nuestro planeta la cantidad proporcional de oxígeno es prácticamente la misma en todos lados, de aproximadamente el 20.9 a 21% de la presión atmosférica, por lo que una persona que se encuentra al nivel del mar con una presión atmosférica de 760 mmHg, tendrá una presión parcial de oxígeno de 160 mmHg sin embargo, esta puede disminuir en situaciones en las cuales haya aumento del vapor de agua u otros gases que desplacen al oxígeno.<sup>64</sup>

La fracción inspirada de oxígeno ( $FiO_2$ ) que se refiere a esta proporción de oxígeno que inhalamos del aire ambiente puede ser modificada a través de distintos dispositivos de oxígeno suplementario, lo que logra aumentar la presión parcial de oxígeno y por la primera ley de Fick, aumentar el gradiente a nivel alveolar y en muchas ocasiones corregir la hipoxemia del paciente.<sup>65</sup>

#### **1.1.6.2. Revisión de los métodos y dispositivos de administración de oxígeno suplementario en pediatría.**

El aumento de la  $FiO_2$  puede darse por diferentes dispositivos y cada uno de estos permite diferentes grados de  $FiO_2$  y tiene diferentes reacciones adversas potenciales, por lo que es útil evaluar los más relevantes de manera individual (Tabla 3).<sup>66</sup>

**Cánula nasal:** Este es un dispositivo ligero y cómodo que proporciona concentraciones de oxígeno entre 24% y 40% a flujos de 1 a 6 litros por minuto (L/min). Puede ser utilizado en niños de todas las edades, ya que existen presentaciones de diferentes tamaños para acomodarse a las narinas de los pacientes. Los efectos secundarios pueden incluir sequedad nasal y malestar en las fosas nasales.

**Mascarilla simple:** Este dispositivo proporciona una concentración moderada de oxígeno, generalmente entre 35% y 60%, a flujos de 5 a 10 L/min. Es más cómoda que la mascarilla de no reinhalación, pero proporciona menor  $FiO_2$  que esta última por lo que no es apropiada para pacientes que requieren altas concentraciones de oxígeno. Además, puede permitir la recirculación de  $CO_2$ , produciendo hipercapnia.

**Mascarilla con reservorio:** Proporciona concentraciones altas de oxígeno con una  $FiO_2$  del 50 hasta 90%, con un flujo de 8 a 15 L/min. Es útil en situaciones de emergencia en las que se requiere una alta concentración de oxígeno. Tiene la ventaja de que la mayoría de las bolsas tienen una válvula unidireccional que evita la reentrada de  $CO_2$ , sin embargo, esto sólo se logra con flujos altos (a menudo mayores a 8 L/min).

**Mascarilla de Venturi:** Este dispositivo proporciona una concentración precisa de oxígeno (a menudo entre 24% a 50%) independiente del patrón de respiración del niño. Es útil en niños con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y en aquellos con hipoxemia que requieren una titulación exacta de oxígeno.

**Casco cefálico:** Este dispositivo es un recipiente de plástico transparente que se coloca sobre la cabeza del niño, permitiendo la administración de oxígeno a alta concentración (hasta 100%). Es útil para lactantes y neonatos que requieren altas concentraciones de oxígeno, pero no toleran las mascarillas faciales o en pacientes lactantes. Sin embargo, debe ser monitoreado de cerca debido a los riesgos de acumulación de  $CO_2$  y condensación de humedad en el interior del casco.

**Puntas nasales de alto flujo:** También conocidas como cánulas nasales de alto flujo (HFNC, por sus siglas en inglés), estas puntas permiten la administración de oxígeno calentado y humidificado a altos flujos (hasta 60 L/min en adultos y 1-2 L/kg/min en niños). Proporcionan una concentración variable de oxígeno (40-90%), generan una presión positiva en las vías



respiratorias y reducen la resistencia al flujo aéreo. Los efectos secundarios pueden incluir sequedad nasal y epistaxis, y si la presión es demasiado alta, pueden causar distensión abdominal y neumotórax.

**Ventilación mecánica invasiva:** Este es un método de soporte respiratorio que se utiliza en pacientes con insuficiencia respiratoria grave que no responden a las terapias no invasivas. Implica la colocación de un tubo endotraqueal o traqueostomía y la utilización de un ventilador para suministrar presión positiva a las vías respiratorias, con la ventaja de lograr una titulación exacta de la FiO<sub>2</sub> que puede ser tan alta como 100% y administración de presión positiva. La ventilación mecánica puede ser adaptada a las necesidades específicas del paciente y se utiliza a menudo en unidades de cuidados intensivos. Sin embargo, también tiene riesgos significativos, incluyendo la posibilidad de lesiones pulmonares, infecciones y dificultades con la extubación.

## **1.2. Justificación**

Es importante mejorar la identificación temprana de pacientes pediátricos con Neumonía por Covid-19 con riesgo de requerir oxígeno suplementario y/o ventilación mecánica invasiva, mejorando así su pronóstico y atención. Al entender mejor los factores que predicen la necesidad de estas intervenciones, los profesionales de la salud pueden hacer una mejor triage y asignación de recursos, lo cual es particularmente importante en contextos de recursos limitados o en servicios de urgencias con alta demanda de atención. Además, estos hallazgos pueden ayudar a informar las decisiones clínicas y las guías de manejo para pacientes pediátricos con neumonía por Covid-19 en población mexicana.

## **2. Planteamiento del problema**

Aunque la mayoría de los niños y adolescentes con infección por Covid-19 tienen una enfermedad leve, algunos desarrollan neumonía que requiere hospitalización y, en algunos casos, oxígeno suplementario o ventilación mecánica invasiva (VMI). A pesar de las numerosas investigaciones realizadas a la fecha, los factores predictores para el uso de estos siguen siendo un tema de estudio y en nuestro país existen pocos estudios que valoren esta relación tan importante.

### **3. Pregunta de investigación**

¿Cuáles son los predictores clínicos, de laboratorio y terapéuticos que se asocian a la necesidad de oxígeno suplementario y ventilación mecánica invasiva en pacientes pediátricos con diagnóstico de neumonía por Covid-19?

### **4. Hipótesis**

#### **4.1. Hipótesis alterna**

La obesidad, la positividad de la PCR y la positividad de los antígenos son factores de riesgo que se asocian con un aumento en la probabilidad de necesidad de oxígeno suplementario y ventilación mecánica invasiva en pacientes pediátricos con neumonía por Covid-19, mientras que el uso de esteroides e inmunoglobulina intravenosa (IGIV) se asocian con una reducción en dicha probabilidad.

#### **4.2. Hipótesis nula**

No existen diferencias estadísticamente significativas en las características clínicas, de laboratorio y terapéuticas entre los pacientes pediátricos con neumonía por Covid-19 que necesitan oxígeno suplementario y ventilación mecánica invasiva y aquellos que no.

### **5. Objetivos**

#### **5.1. Objetivo General**

Identificar los factores clínicos, de laboratorio y terapéuticos que se asocian a la necesidad de oxígeno suplementario y ventilación mecánica invasiva en pacientes pediátricos con neumonía por Covid-19.

#### **5.2. Objetivos Específicos**

1. Describir las características demográficas de los pacientes hospitalizados por neumonía por Covid-19 en el servicio de urgencias de nuestro hospital.
2. Evaluar la prevalencia de alteraciones en la citometría hemática de los pacientes pediátricos con neumonía por Covid-19.

3. Analizar la relación entre los hallazgos en la citometría hemática de los pacientes con neumonía por Covid-19 y la necesidad de oxígeno suplementario.
4. Analizar la relación entre positividad de las pruebas de PCR y antígenos con la necesidad de oxígeno suplementario en pacientes con neumonía por Covid-19
5. Investigar las intervenciones terapéuticas realizadas en los pacientes pediátricos con neumonía por Covid-19 y su relación con la necesidad de oxígeno suplementario y ventilación mecánica invasiva.

## **6. Metodología**

### **6.1. Sitio del estudio**

El estudio se llevó a cabo en el Hospital Infantil Privado: Star Médica ubicado en la Ciudad de México, y se enfocó en los casos diagnosticados y atendidos en hospitalización de dicha institución.

### **6.2. Población del estudio**

La población de estudio estuvo compuesta por pacientes pediátricos, con edades comprendidas entre 0 y 18 años, que fueron diagnosticados con neumonía por Covid-19 durante su hospitalización en el periodo del 2020-2022.

### **6.3. Tipo de estudio**

El estudio fue un estudio transversal retrospectivo con datos tomados de nuestros expedientes desde el año 2020 hasta el año 2022

### **6.4. Características del estudio**

Por la naturaleza del protocolo, el estudio fue transversal, retrospectivo, analítico y observacional.

### **6.4. Criterios de selección**

#### **6.4.1 Criterios de inclusión**

- Pacientes de 0 a 18 años.

- Diagnóstico confirmado de Covid-19 mediante prueba de PCR, antígeno o panel respiratorio
- Diagnóstico sospechado de neumonía por Covid-19 por el conjunto de clínica sugestiva, contacto positivo y estudios paraclínicos.
- Pacientes que fueron atendidos en el servicio de urgencias del hospital durante el periodo de estudio.

#### **6.4.2. Criterios de exclusión**

- Pacientes con síntomas leves que no ameritaron estancia hospitalaria
- Pacientes con expedientes incompletos

#### **6.4.3 Criterios de eliminación**

- Pacientes que fueron referidos a otro centro de atención médica y cuyo seguimiento y desenlace no pudo ser registrado adecuadamente.
- Pacientes con caso sospechoso cuyo diagnóstico final haya sido distinto
- Pacientes que hayan solicitado alta voluntaria durante su estancia

### **6.5 Tamaño de la muestra**

El tamaño de la muestra estuvo determinado por todos los casos de neumonía por Covid-19 pediátricos que cumplieran con los criterios de inclusión y que no se encontraron bajo ninguna de las condiciones de exclusión o eliminación durante el periodo de estudio, desde 2020 hasta 2022. Dado que se trató de un estudio retrospectivo, el tamaño de la muestra fue a conveniencia, se determinó en función de la cantidad de pacientes que cumplieran con los criterios especificados durante el periodo mencionado captando a todos los pacientes.

### **6.6. Descripción operativa del estudio**

En este estudio, posterior a la aprobación del tema, se realizó la recolección de todos los registros de los pacientes que cumplían nuestros criterios de inclusión y posteriormente se retiraron los que cumplieran cualquiera de los criterios de eliminación o exclusión.

Se recabó la información en una base de datos en Excel, donde se cuidó que se mantuviera la confidencialidad de los pacientes y sólo los investigadores involucrados tuvieran acceso a la

misma. De cada uno de los expedientes se recopilaron características demográficas, clínicas y de laboratorio, así como el uso de oxígeno suplementario o necesidad de ventilación mecánica invasiva y días de estancia hospitalaria.

Para las variables categóricas nominales se optó por un registro en 1/0 para facilitar su manejo posterior. Los días fueron expresados en números enteros positivos, como una variable numérica discreta. Durante la recopilación no hubo ningún dato faltante por lo que no fue necesario implementar ninguna estrategia de ajuste.

Para el análisis estadístico se determinó la normalidad o no de las variables numéricas y posteriormente se expresaron en términos de medidas de tendencia central y de dispersión relevantes. Para las variables categóricas se utilizaron frecuencias y proporciones. Para el análisis inferencial univariado se utilizaron pruebas de Chi-cuadrada y Mann-Whitney para las variables categóricas y numéricas respectivamente. El análisis multivariado se utilizó regresión logística múltiple para el uso de oxígeno suplementario y una regresión lineal múltiple para los días de estancia hospitalaria.

Todos los datos fueron analizados con la versión más reciente de R. Se utilizó una significancia de 0.05 y un intervalo de confianza de 95% cuando fuese necesario.

## 6.7. Descripción de las variables

Nombre	Tipo	Descripción	Indicador
Uso de oxígeno suplementario	Categórica Nominal Dependiente	Describe la necesidad de uso de oxígeno suplementario	Si (1) No (0)
Puntas nasales simples	Categórica Nominal Dependiente	Describe la necesidad de uso de puntas nasales simples	Si (1) No (0)
Mascarilla reservorio	Categórica Nominal Dependiente	Describe la necesidad de uso de mascarilla reservorio	Si (1) No (0)
Puntas nasales de alto flujo	Categórica Nominal Dependiente	Describe la necesidad de uso de puntas nasales de alto flujo	Si (1) No (0)
Ventilación mecánica invasiva	Categórica Nominal Dependiente	Describe la necesidad de ventilación mecánica invasiva	Si (1) No (0)

Sexo	Catagórica Nominal Independiente	Describe el sexo al nacer del paciente	Masculino Femenino
Edad	Numérica Discreta Independiente	Los años desde el nacimiento hasta la fecha del estudio	Edad en años
Grupo de edad	Catagórica Ordinal Independiente	Clasifica al paciente en términos de las secciones de edad según su desarrollo	Lactante Prescolar Escolar Adolescente
Bajo Peso	Catagórica Nominal Independiente	Describe la presencia de bajo peso percentilado al momento del estudio	Si (1) No (0)
Obesidad	Catagórica Nominal Independiente	Describe la presencia de obesidad percentilada al momento del estudio	Si (1) No (0)
Vacuna de Covid-19	Catagórica Nominal Independiente	Describe el estado de vacunación contra Covid-19	Si (1) No (0)
Síntomas presentes	Catagórica Nominal Independiente	Describe los síntomas presentados por el paciente al ingreso	Si (1) No (0)
Días de inicio de los síntomas	Numérica Discreta Independiente	Días desde el inicio de los síntomas hasta su ingreso en términos de los números naturales (enteros, positivos)	1 al infinito, utilizando sólo números enteros positivos
Antígeno de Covid-19	Catagórica Nominal Independiente	Presencia o no de positividad de la prueba rápida de antígeno de Covid-19	Si (1) No (0)
PCR de Covid-19	Catagórica Nominal Independiente	Presencia o no de positividad de la PCR de Covid-19	Si (1) No (0)
Otros virus presentes	Catagórica Nominal Independiente	Presencia o no de otros virus en el panel viral	Si (1) No (0)
Leucopenia	Catagórica Nominal Independiente	Presencia o no de leucopenia durante su estancia hospitalaria	Si (1) No (0)
Leucocitosis	Catagórica Nominal Independiente	Presencia o no de leucocitosis durante su estancia hospitalaria	Si (1) No (0)

Linfocitosis	Categórica Nominal Independiente	Presencia o no de linfocitosis durante su estancia hospitalaria	Si (1) No (0)
Linfopenia	Categórica Nominal Independiente	Presencia o no de linfopenia durante su estancia hospitalaria	Si (1) No (0)
Neutrofilia	Categórica Nominal Independiente	Presencia o no de neutrofilia durante su estancia hospitalaria	Si (1) No (0)
Trombocitopenia	Categórica Nominal Independiente	Presencia o no de trombocitopenia durante su estancia hospitalaria	Si (1) No (0)
Trombocitosis	Categórica Nominal Independiente	Presencia o no de trombocitosis durante su estancia hospitalaria	Si (1) No (0)
Uso de antibióticos	Categórica Nominal Independiente	Uso o no de antibióticos durante su estancia hospitalaria	Si (1) No (0)
Uso de esteroide	Categórica Nominal Independiente	Uso o no de esteroides durante su estancia hospitalaria	Si (1) No (0)
Uso de IGIV	Categórica Nominal Independiente	Uso o no de IGIV durante su estancia hospitalaria	Si (1) No (0)
Días de estancia hospitalaria	Numérica Discreta Dependiente	Días de estancia hospitalaria en términos de los números naturales (enteros, positivos)	1 al infinito, utilizando sólo números enteros positivos
Días de estancia en área crítica	Numérica Discreta Dependiente	Días de estancia en área crítica términos de los números naturales (enteros, positivos)	1 al infinito, utilizando sólo números enteros positivos

## 6.8. Análisis estadístico

**Recopilación de datos:** Se recopilaron los datos retrospectivamente de las historias clínicas de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y no estuvieron bajo ninguna condición de exclusión o eliminación. Los datos recopilados incluyeron información demográfica, síntomas, resultados de laboratorio, tratamientos administrados y uso de oxígeno suplementario.

**Análisis de datos:** Se realizó un análisis estadístico descriptivo y analítico de los datos recopilados.

**Análisis descriptivo:** En el análisis descriptivo, el primer paso fue corroborar la distribución normal o no de los datos de las variables numéricas, para esto se realizaron pruebas de normalidad de Shapiro-Wilk y Kolmogorov-Smirnov. (Anexo 1 y 2)

Dado que la prueba de Kolmogorov-Smirnov es sensible a los empates (valores duplicados), y que los datos analizados son discretos (para las variables edad, días de estancia hospitalaria y días en área crítica), se produjeron varios empates, por lo que en RSTUDIO se realizó “jittering”, es decir se agregó una pequeña cantidad de ruido aleatorio a los datos para romper los empates, el cual fue de 0.1. Así mismo se realizaron histogramas para visualizar la distribución (Anexo 1).

Con esto se corroboró que los datos no seguían distribución normal por ninguno de los tres métodos, por lo que se expresaron los resultados en medianas y rangos intercuartiles. Por último, para las variables categóricas (cualitativas) se calcularon frecuencias y porcentajes.

Se realizó un cálculo de frecuencias y proporciones de las principales variables independientes por cada uno de los grupos edad, para visualizar la proporción de cada uno de estos en los grupos definidos.

**Análisis Univariado:** Para las variables categóricas, se utilizó la prueba de Chi-cuadrada para determinar si existían diferencias significativas en la distribución de frecuencias entre las diferentes categorías. Esta prueba se aplicó a pares de variables categóricas para identificar posibles relaciones y asociaciones.

En el caso de las variables numéricas, se emplearon dos pruebas: la prueba de Mann-Whitney y la correlación de Spearman. La prueba de Mann-Whitney se utilizó cuando la variable categórica asociada tenía únicamente dos categorías. Por otro lado, se utilizó la correlación de Spearman cuando se deseaba analizar la relación entre dos variables numéricas cuando la variable asociada tenía más de dos categorías (comparación de edad y días de síntomas al ingreso con los días de hospitalización y de terapia intensiva). Se consideró significativo un valor de  $p$  menor a 0.05.



**Análisis Multivariado:** Se emplearon modelos de Regresión Logística para investigar la asociación entre variables predictoras categóricas y una variable de respuesta binaria (uso de VMI). Además, se utilizó Regresión Lineal para analizar la relación entre variables predictoras numéricas y una variable de respuesta continua (días de estancia en áreas críticas y días de hospitalización). Se seleccionaron las variables basándose en su significancia estadística en el análisis univariado previo, utilizando un nivel de significancia de  $p < 0.05$ .

Se utilizó un nivel de significancia de  $p < 0.05$  para evaluar la significancia estadística de las variables predictoras en cada modelo. Además, se calcularon intervalos de confianza del 95% para las estimaciones de los coeficientes, lo que permitió evaluar la precisión de las estimaciones.

**Herramientas de análisis de datos:** Todos los datos se recopilaron en el programa Excel 19 (versión 17.0). Los datos se analizaron utilizando el programa R versión 3.3.0+ con el IDE R Studio versión 2023.03.1+446

## **6.9. Aspectos éticos**

Este estudio se llevó a cabo en conformidad con los principios éticos establecidos por la Declaración de Helsinki y las pautas de Buena Práctica Clínica. Además, se adhirió a las leyes y regulaciones locales y nacionales aplicables a la investigación en seres humanos.

La confidencialidad de los participantes del estudio fue garantizada. Toda la información obtenida durante el curso del estudio se mantuvo estrictamente confidencial y se almacenó de manera segura. Los datos recolectados se identificaron antes del análisis, y sólo los investigadores del estudio tuvieron acceso a los datos identificables.

Antes de comenzar el estudio, se obtuvo la aprobación del tema por parte de Enseñanza.

## **7. Resultados**

Se recopilaron 84 individuos posterior a aplicar los criterios de inclusión y exclusión, ninguno requirió eliminación. De la muestra total el 63% ( $n=53$ ) fueron masculinos y el 37% ( $n=31$ ) fueron femeninos. La mediana de edad de los sujetos fue de 5 años, aunque el rango fue de entre 2 y 9 años. En cuanto al estado nutricional, el 18% ( $n=15$ ) presentaban bajo peso, mientras que la

mayoría, el 72% (n=60), se encontraban en un estado eutrófico y sólo el 10.4% (n=9) padecían de obesidad. En cuanto al estado de vacunación, se encontró que el sólo 10.4% (n=9) de los sujetos estaban vacunados contra Covid-19. Finalmente, el 70% (n=59) de los individuos requirieron apoyo de oxígeno suplementario (ya sea puntas nasales simples, puntas de alto flujo o ventilación mecánica invasiva) durante el estudio (Tabla 4).

En cuanto a la distribución de la muestra por grupos de edad, se encontró que el 27.38% (n=23) eran lactantes y el mismo porcentaje (27.38%, n=23) correspondió a preescolares. Por otro lado, los escolares representaron el 26.19% (n=22) y los adolescentes el 19.05% (n=16) de la muestra estudiada (Tabla 5).

En relación con la procedencia geográfica de los sujetos del estudio, la mayoría, el 69.05% (n=58), provenían de la Ciudad de México, seguido de un 28.57% (n=24) del Estado de México. Solo un pequeño porcentaje de los participantes provenían de Jalisco y Puebla, cada uno con un 1.19% (n=1) de la muestra total (Tabla 6).

En términos del diagnóstico de ingreso, el 85.71% (n=72), fueron diagnosticados con neumonía. Sin embargo, el otro 14.3% de los casos tuvieron diagnósticos alternativos, que incluyeron laringotraqueitis con un 3.57% (n=3). Y en un menor porcentaje (1.19%, n=1) crisis convulsivas, cetoacidosis diabética, gastroenteritis, bronquiolitis, fiebre en estudio y crisis asmática (Tabla 7).

Respecto al diagnóstico secundario, la influenza fue detectada en el 2.38% (n=2) de los casos. Así mismo se registró un 1.19% (n=1) para neuroblastoma, síndrome de Down, apendicitis, encefalitis, derrame pleural, y Kawasaki (Tabla 8).

En cuanto a la detección de coinfecciones virales, se encontró que los adenovirus y la combinación de rinovirus con enterovirus fueron los más prevalente con 4.76% cada uno. El metapneumovirus se identificó en el 3.57% de los casos, mientras que el VSR A y la influenza A estuvieron presentes en el 2.38% de la muestra. Un 1.19% de los casos presentó diversas combinaciones de virus, incluyendo adenovirus con parainfluenza, rinovirus con metapneumovirus, VSR A con metapneumovirus, adenovirus con influenza A, parainfluenza con rinovirus y enterovirus, entre otros (Tabla 9).

Con relación al tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la asistencia al servicio de urgencias para recibir atención hospitalaria, el 21.43% de los pacientes buscó atención en el primer día de síntomas. El 11.90% lo hizo tanto el segundo día como el tercero, mientras que el 13.10% acudió al cuarto día de síntomas. A partir del quinto día, la tasa disminuyó a un 8.33%, y continuó con un 7.14% en el sexto día. Se observó un pico en el séptimo día, con un 14.29% de los pacientes buscando atención. A partir del octavo día y hasta el decimocuarto, la proporción de pacientes que acudió a recibir atención fluctuó entre el 1.19% y el 5.95% (Figura 3).

En cuanto a los síntomas presentados al ingreso a urgencias, el más prevalente fue la fiebre, que se observó en un 83.33% de los participantes. Le siguió la tos, que se presentó en el 67.86% de los casos. La rinorrea fue otro síntoma bastante común, ya que se presentó en el 53.57% de los pacientes. La dificultad para respirar y la desaturación de oxígeno fueron otros síntomas frecuentemente reportados, afectando al 48.81% y 47.62% de los sujetos, respectivamente.

El malestar general y el vómito se observaron con una frecuencia moderada, presentándose en el 20.24% y 19.05% de los pacientes, respectivamente. Además, la diarrea se reportó en el 15.48% de los casos, y la astenia y la adinamia fueron otros síntomas identificados, afectando a un 13.10% de los sujetos. Síntomas menos comunes incluyeron la cefalea (10.71%), la odinofagia y el dolor abdominal (9.52% cada uno). El estridor se presentó en el 5.95% de los casos. Finalmente, artralgias, mialgias, hiperemia conjuntival y exantema papular fueron los síntomas menos frecuentes, reportados en el 2.38%, 2.38%, 1.19% y 1.19% de los casos, respectivamente (Figura 4.).

El análisis de los días de hospitalización reveló una distribución diversa en el tiempo que los pacientes permanecieron ingresados en el hospital. La proporción más alta de pacientes (16%) estuvo hospitalizada durante 3 días. Casi la misma cantidad de pacientes estuvo hospitalizada durante 2 días (15%). Por otro lado, el 10% de los pacientes requirió una estancia hospitalaria de 4 días, mientras que el 8% de los pacientes estuvo hospitalizado durante 1, 5 o 6 días. El 5% de los pacientes tuvo una estancia hospitalaria de 9 días. El 4% de los pacientes estuvo en el hospital

durante 7 días y el 2% durante 8 días. Una proporción muy pequeña de los pacientes tuvo estancias hospitalarias más largas. Solo el 1% de los pacientes estuvo hospitalizado durante 11, 13, 15, 16 o 18 días. Ningún paciente estuvo hospitalizado durante 10, 12, 14 o 17 días. Finalmente, el 3% de los pacientes estuvo en el hospital durante 0 días, lo que indica que fueron dados de alta el mismo día de su ingreso. (Figura 5).

Se buscó la asociación entre diferentes variables independientes y los tipos de oxígeno y apoyo ventilatorio (variables dependientes).

En cuanto al uso de puntas nasales simples y uso de mascarilla reservorio, no se encontró ninguna asociación significativa con ninguna de las variables independientes analizadas. Sin embargo, con relación al uso de puntas nasales de alto flujo, se encontró una asociación significativa con positividad de la prueba PCR ( $p = 0.002156745$ ).

Con respecto a la necesidad de ventilación mecánica invasiva, se observaron asociaciones significativas con positividad de la PCR ( $p = 0.007510781$ ), leucocitosis ( $p = 0.030564236$ ) y trombocitopenia ( $p = 0.015705259$ ). Para el requerimiento de cualquier tipo de oxígeno suplementario, se encontró una asociación significativa con neutrofilia ( $p = 0.040193856$ ). Cabe destacar que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el requerimiento de oxígeno suplementario o ventilación mecánica por grupo de edad (Anexo 6.)

Respecto a los días de hospitalización, se encontraron asociaciones significativas con la presencia de trombocitosis ( $p = 0.009731043$ ), uso de antibióticos ( $p = 0.011692541$ ), uso de esteroides ( $p = 0.025959062$ ) y requerimiento de cualquier tipo de oxígeno suplementario ( $p = 0.036433583$ ).

En cuanto a los días de estancia en cualquier área crítica (UTIP/UCIN), se encontraron asociaciones significativas con "trombocitosis" ( $P = 0.012394091$ ), "antibiotico" ( $P = 0.013802979$ ) y "esteroide" ( $P = 0.00019602$ ). (Tabla 12 y Anexo 5).

Este análisis evidenció la influencia conjunta de diversas variables en la necesidad de ventilación mecánica invasiva (VMI), la duración de la hospitalización y la estancia en la unidad de cuidados intensivos (UTI). Se encontró que la leucocitosis y la trombocitopenia estaban

asociadas de manera significativa con la necesidad de VMI, con coeficientes de 2.70 ( $p = 0.0139$ ) y 2.94 ( $p = 0.0087$ ) respectivamente.

En lo que respecta a la duración de la hospitalización, la trombocitosis y el uso de antibióticos demostraron una asociación significativa con coeficientes de 3.42 ( $p = 0.0002$ ) y 2.13 ( $p = 0.0047$ ) respectivamente, mientras que el uso de esteroides y aporte de oxígeno suplementario no evidenció una asociación significativa con la duración de la hospitalización.

Por último, se observó que la trombocitosis, el uso de antibióticos y esteroides tenían una asociación positiva y significativa con la duración de la estancia en la UTI, con coeficientes de 3.41 ( $p = 0.0004$ ), 2.17 ( $p = 0.0054$ ) y 2.41 ( $p = 0.0058$ ) respectivamente (Tabla 13).

## **8. Discusión**

En la presente investigación, se observó una variada distribución de las edades de los sujetos, con los lactantes y preescolares constituyendo la mayor proporción de la muestra, en línea con estudios anteriores que también reportaron una alta incidencia de enfermedades respiratorias en estos grupos de edad.<sup>67</sup>

En cuanto a la procedencia geográfica, la mayoría de los sujetos provenían de la Ciudad de México y el Estado de México. Este hallazgo es esperado por la localización del centro donde se realizó el estudio.

La mayoría de los sujetos fueron diagnosticados con neumonía, lo que era esperado debido a que es una de las causas más comunes de hospitalización en niños y la forma grave más común del Covid-19.<sup>38</sup> Sin embargo, también se observó una gama de diagnósticos alternativos, lo que subraya la diversidad de condiciones que pueden conducir a la hospitalización en esta población por un mismo virus, en acuerdo con múltiples meta-análisis realizados desde su aparición hasta la fecha.<sup>68</sup>

Fue interesante notar la alta tasa de coinfecciones virales, lo que sugiere la importancia de la vigilancia continua de estos patógenos en poblaciones pediátricas a través de paneles virales, así como siempre considerar la posibilidad de infecciones.<sup>69</sup>

En relación con los síntomas presentados al ingreso a urgencias, la fiebre y la tos fueron los más comunes, lo que concuerda con la literatura existente sobre la presentación clínica de las infecciones respiratorias tanto por Covid-19 como por otras causas en niños.<sup>43,70</sup>

El tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la asistencia al servicio de urgencias varió considerablemente. Esta variabilidad puede deberse a factores como la gravedad de la enfermedad, la percepción de los cuidadores sobre la necesidad de atención médica y la accesibilidad a los servicios de atención médica.

El análisis reveló que tanto la leucocitosis como la trombocitopenia estaban asociadas con una mayor necesidad de ventilación mecánica invasiva (VMI) en los pacientes pediátricos con neumonía por COVID-19. Esto armoniza con los hallazgos de *Henry et al., 2020* donde se observó que los pacientes pediátricos con COVID-19 que desarrollaron MIS-C, tenían mayor probabilidad de presentar leucocitosis y trombocitopenia, indicando un estado inflamatorio mayor.<sup>71</sup> Estos resultados son paralelos a los presentados por *Götzinger et al.*, quienes reportaron que la leucocitosis y la trombocitopenia estaban presentes con más frecuencia en niños y adolescentes con COVID-19 que requirieron apoyo ventilatorio.<sup>72</sup>

Tanto la trombocitosis como el uso de antibióticos demostraron una asociación significativa con un tiempo más largo de estancia hospitalaria, lo que podría indicar una mayor respuesta inflamatoria. Además, el uso de antibióticos puede indicar la presencia de infecciones bacterianas secundarias que complican la enfermedad por COVID-19, lo que podría explicar la duración prolongada de la estancia hospitalaria.<sup>73</sup>

La trombocitosis, el uso de antibióticos y de esteroides estuvieron asociados con una mayor duración de estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Esto es consistente con el aumento de citocinas inflamatorias y posiblemente co-infecciones, que a menudo se asocian con estancias más prolongadas en la UCI.<sup>74</sup>

Estos hallazgos deben interpretarse con precaución debido a la naturaleza observacional del estudio y al tamaño de la muestra. Son necesarios más estudios para confirmar estos resultados y entender mejor las relaciones entre estas variables en los pacientes pediátricos con neumonía por COVID-19.

## 9. Conclusión

La infección por neumonía por COVID-19 en población pediátrica continúa representando un desafío para el sistema de salud global. Aunque la gravedad de la enfermedad varía ampliamente en esta población, los factores predictivos de los resultados más graves, como la necesidad de soporte de oxígeno suplementario, la ventilación mecánica invasiva y la duración prolongada de la estancia hospitalaria, siguen siendo un área de investigación en desarrollo.

Nuestro estudio ha revelado varias asociaciones clave. Los hallazgos de leucocitosis y trombocitopenia parecen estar asociados con una mayor necesidad de ventilación mecánica invasiva, corroborando estudios previos en pacientes pediátricos con COVID-19. Además, la trombocitosis y el uso de antibióticos se asociaron con una mayor duración de la estancia hospitalaria. Asimismo, la trombocitosis, el uso de antibióticos y de esteroides se vincularon con un tiempo de estancia más largo en la unidad de cuidados intensivos.

Estas asociaciones subrayan la importancia de un seguimiento cuidadoso de las variables hematológicas y de tratamiento en niños y adolescentes hospitalizados por neumonía por COVID-19. Se requieren más investigaciones para confirmar estos hallazgos y para explorar más a fondo las relaciones entre estas variables y los resultados en pacientes pediátricos con neumonía por COVID-19.

## 10. Referencias

1. Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G. F., & Tan, W. (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *The New England Journal of Medicine*, *382*(8), 727–733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
2. Tabur, A., & Arslanoğlu, A. (2021). A 50-Year Overview of the Coronavirus Family with Science Mapping Techniques: A Review. *Iranian Journal of Public Health*, *50*(4), 649–664. <https://doi.org/10.18502/ijph.v50i4.5990>
3. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Virus. (2020). The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*, *5*(4), 536–544. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
4. Wu, F., Zhao, S., Yu, B., Chen, Y.-M., Wang, W., Song, Z.-G., Hu, Y., Tao, Z.-W., Tian, J.-H., Pei, Y.-Y., Yuan, M.-L., Zhang, Y.-L., Dai, F.-H., Liu, Y., Wang, Q.-M., Zheng, J.-J., Xu, L., Holmes, E. C., &

- Zhang, Y.-Z. (2020). A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, 579(7798), 265–269. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>.
5. Zhou, P., Yang, X.-L., Wang, X.-G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H.-R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C.-L., Chen, H.-D., Chen, J., Luo, Y., Guo, H., Jiang, R.-D., Liu, M.-Q., Chen, Y., Shen, X.-R., Wang, X., Shi, Z.-L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798), 270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
  6. Seyed Alinaghi, S., Karimi, A., Afsahi, A. M., Mirzapour, P., Varshochi, S., Mojdeganlou, H., Mojdeganlou, P., Razi, A., Alilou, S., Dashti, M., Ghasemzadeh, A., Saeidi, S., Mehraeen, E., & Dadras, O. (2023). The Effectiveness of Face Masks in Preventing COVID-19 Transmission: A Systematic Review. *Infectious Disorders Drug Targets*. <https://doi.org/10.2174/1871526523666230601090905>
  7. Haq, I. U., Krukiewicz, K., Tayyab, H., Khan, I., Khan, M., Yahya, G., & Cavalu, S. (2023). Molecular Understanding of ACE-2 and HLA-Conferred Differential Susceptibility to COVID-19: Host-Directed Insights Opening New Windows in COVID-19 Therapeutics. *Journal of Clinical Medicine*, 12(7). <https://doi.org/10.3390/jcm12072645>
  8. Mingaleeva, R. N., Nigmatulina, N. A., Sharafetdinova, L. M., Romozanova, A. M., Gabdoulkhakova, A. G., Filina, Y. V., Shavaliyev, R. F., Rizvanov, A. A., & Miftakhova, R. R. (2022). Biology of the SARS-CoV-2 Coronavirus. *Biochemistry. Biokhimiia*, 87(12), 1662–1678. <https://doi.org/10.1134/S0006297922120215>
  9. Wang, Y., Grunewald, M., & Perlman, S. (2020). Coronaviruses: An Updated Overview of Their Replication and Pathogenesis. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, 2203, 1–29. [https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0900-2\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0900-2_1).
  10. Wölfel, R., Corman, V. M., Guggemos, W., Seilmaier, M., Zange, S., Müller, M. A., Niemeyer, D., Jones, T. C., Vollmar, P., Rothe, C., Hoelscher, M., Bleicker, T., Brünink, S., Schneider, J., Ehmann, R., Zwirgmaier, K., Drosten, C., & Wendtner, C. (2020). Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, 581(7809), 465–469. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>
  11. Park, A., & Iwasaki, A. (2020). Type I and Type III Interferons - Induction, Signaling, Evasion, and Application to Combat COVID-19. *Cell Host & Microbe*, 27(6), 870–878. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.05.008>.
  12. Ito, N., DeMarco, R. A., Mailliard, R. B., Han, J., Rabinowich, H., Kalinski, P., Stolz, D. B., Zeh, H. J. 3rd, & Lotze, M. T. (2007). Cytolytic cells induce HMGB1 release from melanoma cell lines. *Journal of Leukocyte Biology*, 81(1), 75–83. <https://doi.org/10.1189/jlb.0306169>.
  13. Sette, A., & Crotty, S. (2021). Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell*, 184(4), 861–880. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.007>
  14. Poland, G. A., Ovsyannikova, I. G., & Kennedy, R. B. (2020). SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates. *Lancet (London, England)*, 396(10262), 1595–1606. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32137-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32137-1)
  15. Hadjadj, J., Yatim, N., Barnabei, L., Corneau, A., Boussier, J., Smith, N., Péré, H., Charbit, B., Bondet, V., Chenevier-Gobeaux, C., Breillat, P., Carlier, N., Gauzit, R., Morbieu, C., Pène, F., Marin, N., Roche, N., Szwed, T.-A., Merkle, S. H., ... Terrier, B. (2020). Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science (New York*,



- N. Y.), 369(6504), 718–724. <https://doi.org/10.1126/science.abc6027>
16. Principi, N., Autore, G., Ramundo, G., & Esposito, S. (2023). Epidemiology of Respiratory Infections during the COVID-19 Pandemic. *Viruses*, 15(5). <https://doi.org/10.3390/v15051160>
  17. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
  18. Zhiyanov, A. P., & Shkurnikov, M. Y. (2023). SARS-CoV-2 Mutations Lead to a Decrease in the Number of Tissue-Specific MicroRNA-Binding Regions in the Lung. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 174(4), 527–532. <https://doi.org/10.1007/s10517-023-05742-0>
  19. Levi, M., Thachil, J., Iba, T., & Levy, J. H. (2020). Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *The Lancet. Haematology*, 7(6), e438–e440. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30145-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30145-9)
  20. Dong, E., Du, H., & Gardner, L. (2020). An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. In *The Lancet. Infectious diseases* (Vol. 20, Issue 5, pp. 533–534). [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30120-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30120-1)
  21. Nicola, M., Alsaifi, Z., Sohrabi, C., Kerwan, A., Al-Jabir, A., Iosifidis, C., Agha, M., & Agha, R. (2020). The socio-economic implications of the coronavirus pandemic (COVID-19): A review. *International Journal of Surgery (London, England)*, 78, 185–193. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2020.04.018>
  22. Killien, E. Y., Keller, M. R., Watson, R. S., & Hartman, M. E. (2023). Epidemiology of Intensive Care Admissions for Children in the US From 2001 to 2019. *JAMA Pediatrics*, 177(5), 506–515. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2023.0184>
  23. Ochoa-Barragán, R., Munguía-López, A. D. C., & Ponce-Ortega, J. M. (2023). Strategic planning for the optimal distribution of COVID-19 vaccines. *Socio-Economic Planning Sciences*, 87, 101559. <https://doi.org/10.1016/j.seps.2023.101559>
  24. Mascola, J. R., Graham, B. S., & Fauci, A. S. (2021). SARS-CoV-2 Viral Variants-Tackling a Moving Target. In *JAMA* (Vol. 325, Issue 13, pp. 1261–1262). <https://doi.org/10.1001/jama.2021.2088>
  25. Doubova, S. V., Leslie, H. H., Kruk, M. E., Pérez-Cuevas, R., & Arsenault, C. (2021). Disruption in essential health services in Mexico during COVID-19: an interrupted time series analysis of health information system data. *BMJ Global Health*, 6(9). <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2021-006204>
  26. Delgado-Gallegos, J. L., Padilla-Rivas, G. R., Zúñiga-Violante, E., Avilés-Rodríguez, G., Arellanos-Soto, D., Gastelum-Arias, L. J., Franco Villareal, H., Cosío-León, M. de L. Á., Romo-Cardenas, G. S., Moreno-Treviño, M. G., Moreno-Cuevas, J. E., & Islas, J. F. (2021). Determinants of COVID-19 Vaccine Hesitancy: A Cross-Sectional Study on a Mexican Population Using an Online Questionnaire (COV-AHQ). *Frontiers in Public Health*, 9, 728690. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.728690>
  27. Mardian, Y., Kosasih, H., Karyana, M., Neal, A., & Lau, C.-Y. (2021). Review of Current COVID-19 Diagnostics and Opportunities for Further Development. *Frontiers in Medicine*, 8, 615099. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.615099>
  28. Lauer, S. A., Grantz, K. H., Bi, Q., Jones, F. K., Zheng, Q., Meredith, H. R., Azman, A. S., Reich, N.

- G., & Lessler, J. (2020). The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Annals of Internal Medicine*, 172(9), 577–582. <https://doi.org/10.7326/M20-0504>
29. Chen, Y.-J., Jian, W.-H., Liang, Z.-Y., Guan, W.-J., Liang, W.-H., Chen, R.-C., Tang, C.-L., Wang, T., Liang, H.-R., Li, Y.-M., Liu, X.-Q., Sang, L., Cheng, L.-L., Ye, F., Li, S.-Y., Zhang, N.-F., Zhang, Z., Fang, Y., He, J.-X., ... Zheng, J.-P. (2021). Earlier diagnosis improves COVID-19 prognosis: a nationwide retrospective cohort analysis. *Annals of Translational Medicine*, 9(11), 941. <https://doi.org/10.21037/atm-20-7210>
30. Peto, J., Alwan, N. A., Godfrey, K. M., Burgess, R. A., Hunter, D. J., Riboli, E., & Romer, P. (2020). Universal weekly testing as the UK COVID-19 lockdown exit strategy. In *Lancet (London, England)* (Vol. 395, Issue 10234, pp. 1420–1421). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30936-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30936-3)
31. Peeling, R. W., Heymann, D. L., Teo, Y.-Y., & Garcia, P. J. (2022). Diagnostics for COVID-19: moving from pandemic response to control. *Lancet (London, England)*, 399(10326), 757–768. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02346-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02346-1)
32. Chen, C.-J., Hsieh, L.-L., Lin, S.-K., Wang, C.-F., Huang, Y.-H., Lin, S.-Y., & Lu, P.-L. (2020). Optimization of the CDC Protocol of Molecular Diagnosis of COVID-19 for Timely Diagnosis. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 10(5). <https://doi.org/10.3390/diagnostics10050333>
33. Soltero Carracedo JF, López Ramos I, Tinajas Puertas A, García Bravo M, García Castro MA, Andrés de Llano JM. Complejo Asistencial Universitario de Palencia. (2021). Influencia de la pandemia por covid-19 sobre la determinación del panel respiratorio filmarray en pediatría, en una provincia. <https://www.aepeventosdigitales.com/files/911/cyp/465.pdf>
34. Núñez, I., Priego-Ranero, Á. A., García-González, H. B., Jiménez-Franco, B., Bonilla-Hernández, R., Domínguez-Cherit, G., Merayo-Chalico, J., Crispín, J. C., Barrera-Vargas, A., & Valdés-Ferrer, S. I. (2021). Common hematological values predict unfavorable outcomes in hospitalized COVID-19 patients. *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)*, 225, 108682. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2021.108682>
35. Balta, S., & Balta, I. (2022). COVID-19 and Inflammatory Markers. *Current Vascular Pharmacology*, 20(4), 326–332. <https://doi.org/10.2174/1570161120666220404200205>
36. Paliogiannis, P., Zinellu, A., Scano, V., Mulas, G., De Riu, G., Pascale, R. M., Arru, L. B., Carru, C., Pirina, P., Mangoni, A. A., & Fois, A. G. (2020). Laboratory test alterations in patients with COVID-19 and non COVID-19 interstitial pneumonia: a preliminary report. *Journal of Infection in Developing Countries*, 14(7), 685–690. <https://doi.org/10.3855/jidc.12879>
37. Rubin, G. D., Ryerson, C. J., Haramati, L. B., Sverzellati, N., Kanne, J. P., Raoof, S., Schluger, N. W., Volpi, A., Yim, J.-J., Martin, I. B. K., Anderson, D. J., Kong, C., Altes, T., Bush, A., Desai, S. R., Goldin, J., Goo, J. M., Humbert, M., Inoue, Y., ... Leung, A. N. (2020). The Role of Chest Imaging in Patient Management During the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement From the Fleischner Society. In *Chest* (Vol. 158, Issue 1, pp. 106–116). <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.04.003>
38. Salehi, S., Abedi, A., Balakrishnan, S., & Gholamrezanezhad, A. (2020). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *AJR. American Journal of Roentgenology*, 215(1), 87–93. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.23034>

39. Chathappady House, N. N., Palissery, S., & Sebastian, H. (2021). Corona Viruses: A Review on SARS, MERS and COVID-19. *Microbiology Insights*, 14, 11786361211002480. <https://doi.org/10.1177/11786361211002481>
40. Marginean, C. M., Popescu, M., Vasile, C. M., Cioboata, R., Mitrut, P., Popescu, I. A. S., Biciusca, V., Docea, A. O., Mitrut, R., Marginean, I. C., Iacob, G. A., & Neagoe, D. (2022). Challenges in the Differential Diagnosis of COVID-19 Pneumonia: A Pictorial Review. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 12(11). <https://doi.org/10.3390/diagnostics12112823>
41. Fistera, D., Härtl, A., Pabst, D., Manegold, R., Holzner, C., Taube, C., Dolff, S., Schaarschmidt, B. M., Umutlu, L., Kill, C., & Risse, J. (2021). What about the others: differential diagnosis of COVID-19 in a German emergency department. *BMC Infectious Diseases*, 21(1), 969. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06663-x>
42. Eccles, R., Boivin, G., Cowling, B. J., Pavia, A., & Selvarangan, R. (2023). Treatment of COVID-19 symptoms with over the counter (OTC) medicines used for treatment of common cold and flu. *Clinical Infection in Practice*, 19, 100230. <https://doi.org/10.1016/j.clinpr.2023.100230>
43. Lu, X., Zhang, L., Du, H., Zhang, J., Li, Y. Y., Qu, J., Zhang, W., Wang, Y., Bao, S., Li, Y., Wu, C., Liu, H., Liu, D., Shao, J., Peng, X., Yang, Y., Liu, Z., Xiang, Y., Zhang, F., ... Wong, G. W. K. (2020). SARS-CoV-2 Infection in Children. In *The New England journal of medicine* (Vol. 382, Issue 17, pp. 1663–1665). <https://doi.org/10.1056/NEJMc2005073>
44. Mahmoudi, S., Pourakbari, B., Benvari, S., Hosseinpour Sadeghi, R., Abdolsalehi, M. R., Shahbabaie, M. A., Jalali, F., Safari, F., Navaeian, A., & Mamishi, S. (2023). Clinical and laboratory features of SARS-CoV-2 variants across multiple rounds of pandemic waves in hospitalized children in an Iranian referral hospital. *BMC Pediatrics*, 23(1), 241. <https://doi.org/10.1186/s12887-023-04042-w>
45. Rhedin, S., Lundholm, C., Horne, A., Smew, A. I., Osvald, E. C., Haddadi, A., Alfvén, T., Kahn, R., Król, P., Brew, B. H., & Almqvist, C. (2022). Risk factors for multisystem inflammatory syndrome in children - A population-based cohort study of over 2 million children. *The Lancet Regional Health. Europe*, 19, 100443. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2022.100443>
46. Parisi, G. F., Indolfi, C., Decimo, F., Leonardi, S., & Miraglia Del Giudice, M. (2020). COVID-19 Pneumonia in Children: From Etiology to Management. *Frontiers in Pediatrics*, 8, 616622. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.616622>
47. Acevedo, L., Piñeres-Olave, B. E., Niño-Serna, L. F., Vega, L. M., Gomez, I. J. A., Chacón, S., Jaramillo-Bustamante, J. C., Mulett-Hoyos, H., González-Pardo, O., Zemanate, E., Izquierdo, L., Mejía, J. P., González, J. L. J., Duran, B. G., Gonzalez, C. B., Preciado, H., Marun, R. O., Alvarez-Olmos, M. I., Alzate, C. G., Fernández-Sarmiento, J. (2021). Mortality and clinical characteristics of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with covid-19 in critically ill patients: an observational multicenter study (MISCO study). *BMC Pediatrics*, 21(1), 516. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02974-9>
48. Ahmed, M., Advani, S., Moreira, A., Zoretic, S., Martinez, J., Chorath, K., Acosta, S., Naqvi, R., Burmeister-Morton, F., Burmeister, F., Tarriela, A., Petershack, M., Evans, M., Hoang, A., Rajasekaran, K., Ahuja, S., & Moreira, A. (2020). Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine*, 26, 100527. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100527>

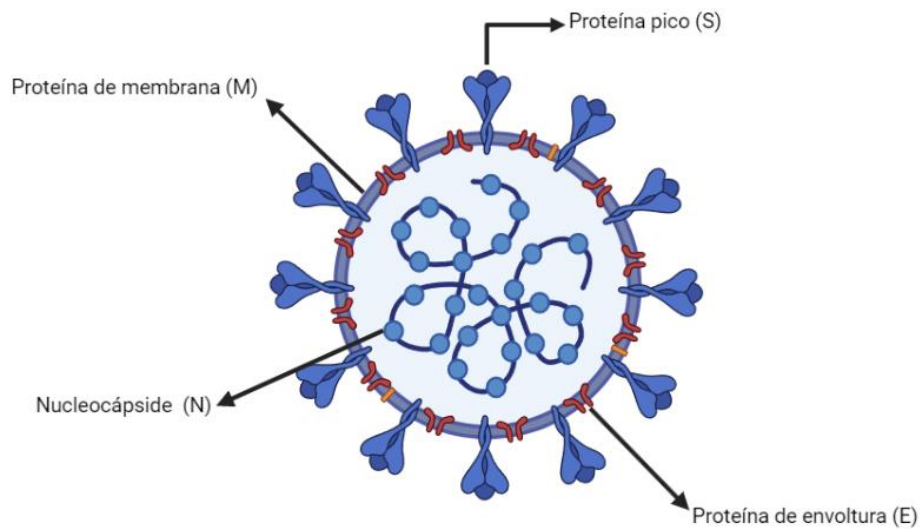
49. Panda, P. K., Sharawat, I. K., Natarajan, V., Bhakat, R., Panda, P., & Dawman, L. (2021). COVID-19 treatment in children: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Family Medicine and Primary Care, 10*(9), 3292–3302. [https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc\\_2583\\_20](https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_2583_20)
50. Wang, L., Li, G., Yuan, C., Yang, Y., Ling, G., Zheng, J., Zhou, Y., Zhang, T., Lin, W., & Lin, Z. (2021). Progress in the Diagnosis and Treatment of COVID-19 in Children: A Review. *International Journal of General Medicine, 14*, 8097–8108. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S335888>
51. Raissaki, M., Shelmerdine, S. C., Damasio, M. B., Toso, S., Kvist, O., Lovrenski, J., Hirsch, F. W., Görkem, S. B., Paterson, A., Arthurs, O. J., Rossi, A., van Schuppen, J., Petit, P., Argyropoulou, M. I., Offiah, A. C., Rosendahl, K., & Caro-Domínguez, P. (2020). Management strategies for children with COVID-19: ESPR practical recommendations. *Pediatric Radiology, 50*(9), 1313–1323. <https://doi.org/10.1007/s00247-020-04749-3>
52. Rodovanski, G. P., da Costa Aguiar, S., Marchi, B. S., do Nascimento Oliveira, P., Arcêncio, L., Vieira, D. S. R., & Moran, C. A. (2021). Respiratory Therapeutic Strategies in Children and Adolescents with COVID-19: A Critical Review. *Current Pediatric Reviews, 17*(1), 2–14. <https://doi.org/10.2174/1573396316999201123200936>
53. Santos, M. O., Gonçalves, L. C., Silva, P. A. N., Moreira, A. L. E., Ito, C. R. M., Peixoto, F. A. O., Wastowski, I. J., Carneiro, L. C., & Avelino, M. A. G. (2022). Multisystem inflammatory syndrome (MIS-C): a systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Jornal de Pediatria, 98*(4), 338–349. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2021.08.006>
54. Licciardi, F., Baldini, L., Dellepiane, M., Covizzi, C., Moggi, R., Pruccoli, G., Orsi, C., Rabbone, I., Parodi, E., Mignone, F., & Montin, D. (2021). MIS-C Treatment: Is IVIG Always Necessary? *Frontiers in Pediatrics, 9*, 753123. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.753123>
55. Villacis-Nunez, D. S., Jones, K., Jabbar, A., Fan, L., Moore, W., Peter, A. S., Henderson, M., Xiang, Y., Kelleman, M. S., Sherry, W., Chandrakasan, S., Oster, M. E., Jaggi, P., & Prahalad, S. (2022). Short-term Outcomes of Corticosteroid Monotherapy in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *JAMA Pediatrics, 176*(6), 576–584. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.0292>
56. Comisión nacional de evaluación de tecnologías de salud (CONETEC). (2021). Esteroides sistémicos para el tratamiento de pacientes con COVID-19. <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/05/1222377/informe-covid-19-n3-esteroides.pdf>.
57. Ortiz F, Campos J, Macías A, Anda J, Vázquez J, 5 García J, Volkow P, Cornejo P, González M, Aldrete J, Enríquez M, Arias A. (2022). COVID-19: prevention, diagnosis and treatment. Recommendations of a multidisciplinary group. *38* (2): 288-321. <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2022/mim222i.pdf>
58. Gobierno de México. Guía clínica para el tratamiento de la Covid-19 en México. (2021). Disponible en: [https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2021/08/GuiaTx\\_COVID19\\_ConsensoInterinstitucional\\_2021.08.03.pdf](https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2021/08/GuiaTx_COVID19_ConsensoInterinstitucional_2021.08.03.pdf)
59. Walsh, B. K., & Smallwood, C. D. (2017). Pediatric Oxygen Therapy: A Review and Update. *Respiratory Care, 62*(6), 645–661. <https://doi.org/10.4187/respcare.05245>
60. Patwa, A., & Shah, A. (2015). Anatomy and physiology of respiratory system relevant to anaesthesia. *Indian Journal of Anaesthesia, 59*(9), 533–541. <https://doi.org/10.4103/0019-5049.165849>

61. Webster, L. R., & Karan, S. (2020). The Physiology and Maintenance of Respiration: A Narrative Review. *Pain and Therapy*, 9(2), 467–486. <https://doi.org/10.1007/s40122-020-00203-2>
62. Spaeth, E. E., & Friedlander, S. K. (1967). The diffusion of oxygen, carbon dioxide, and inert gas in flowing blood. *Biophysical Journal*, 7(6), 827–851. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(67\)86624-4](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(67)86624-4)
63. George, P. M., Wells, A. U., & Jenkins, R. G. (2020). Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *The Lancet. Respiratory Medicine*, 8(8), 807–815. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30225-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30225-3)
64. Ohshimo, S. (2021). Oxygen administration for patients with ARDS. *Journal of Intensive Care*, 9(1), 17. <https://doi.org/10.1186/s40560-021-00532-0>
65. Martin, D. S., & Grocott, M. P. W. (2013). Oxygen therapy in critical illness: precise control of arterial oxygenation and permissive hypoxemia. *Critical Care Medicine*, 41(2), 423–432. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31826a44f6>
66. Deopujari, S. (2000). Oxygen therapy in pediatrics. *Indian Journal of Pediatrics*, 67(12), 885–891. <https://doi.org/10.1007/BF02723952>
67. Liu, P., Xu, M., He, L., Su, L., Wang, A., Fu, P., Lu, L., Wang, C., & Xu, J. (2018). Epidemiology of Respiratory Pathogens in Children with Lower Respiratory Tract Infections in Shanghai, China, from 2013 to 2015. *Japanese Journal of Infectious Diseases*, 71(1), 39–44. <https://doi.org/10.7883/yoken.JJID.2017.323>
68. Vidya, G., Kalpana, M., Roja, K., Nitin, J. A., & Taranikanti, M. (2021). Pathophysiology and Clinical Presentation of COVID-19 in Children: Systematic Review of the Literature. In *Maedica* (Vol. 16, Issue 3, pp. 499–506). <https://doi.org/10.26574/maedica.2020.16.3.499>
69. Sreenath, K., Batra, P., Vinayaraj, E. V., Bhatia, R., SaiKiran, K., Singh, V., Singh, S., Verma, N., Singh, U. B., Mohan, A., Bhatnagar, S., Trikha, A., Guleria, R., & Chaudhry, R. (2021). Coinfections with Other Respiratory Pathogens among Patients with COVID-19. *Microbiology Spectrum*, 9(1), e0016321. <https://doi.org/10.1128/Spectrum.00163-21>
70. Marguet, C., Lubrano, M., Gueudin, M., Le Roux, P., Deschildre, A., Forget, C., Couderc, L., Siret, D., Donnou, M.-D., Bubenheim, M., Vabret, A., & Freymuth, F. (2009). In very young infants severity of acute bronchiolitis depends on carried viruses. *PloS One*, 4(2), e4596. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004596>
71. Henry, B. M., de Oliveira, M. H. S., Benoit, S., Plebani, M., & Lippi, G. (2020). Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 58(7), 1021–1028. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0369>
72. Götzinger, F., Santiago-García, B., Noguera-Julián, A., Lanasa, M., Lancelli, L., Calò Carducci, F. I., Gabrovská, N., Velizarova, S., Prunk, P., Osterman, V., Krivec, U., Lo Vecchio, A., Shingadia, D., Soriano-Arandes, A., Melendo, S., Lanari, M., Pierantoni, L., Wagner, N., L’Huillier, A. G., ... Tebruegge, M. (2020). COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *The Lancet. Child & Adolescent Health*, 4(9), 653–661. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30177-2](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30177-2)
73. Rawson, T. M., Moore, L. S. P., Zhu, N., Ranganathan, N., Skolimowska, K., Gilchrist, M., Satta, G., Cooke, G., & Holmes, A. (2020). Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With

Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(9), 2459–2468. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa530>

74. Tripathi, S., Nadiger, M., McGarvey, J. S., Harthan, A. A., Lombardo, M., Gharpure, V. P., Perkins, N., Chiotos, K., Sayed, I. A., Bjornstad, E. C., Bhalala, U. S., Raju, U., Miller, A. S., Dapul, H., Montgomery, V., Boman, K., Arteaga, G. M., Bansal, V., Deo, N., ... Walkey, A. J. (2022). Association of Early Steroid Administration With Outcomes of Children Hospitalized for COVID-19 Without Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *JAMA Pediatrics*, 176(12), 1208–1216. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.3611>

## 11. Figuras y Tablas

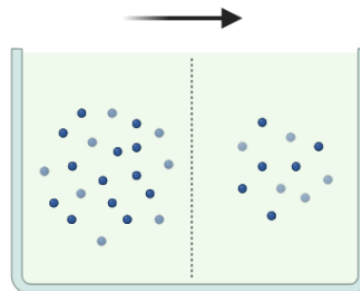


**Figura 1. Estructura del SARS-CoV-2.** El SARS-CoV-2 es un ARN virus monocatenario, el cual contiene una cápside con múltiples proteínas que se proyectan desde su membrana, llamadas proteínas pico o Spike (S), en la membrana contiene proteínas de membrana (M) y de envoltura (E). EN su interior el virus tiene proteínas de nucleocápside, las cuales se unen al ARN.

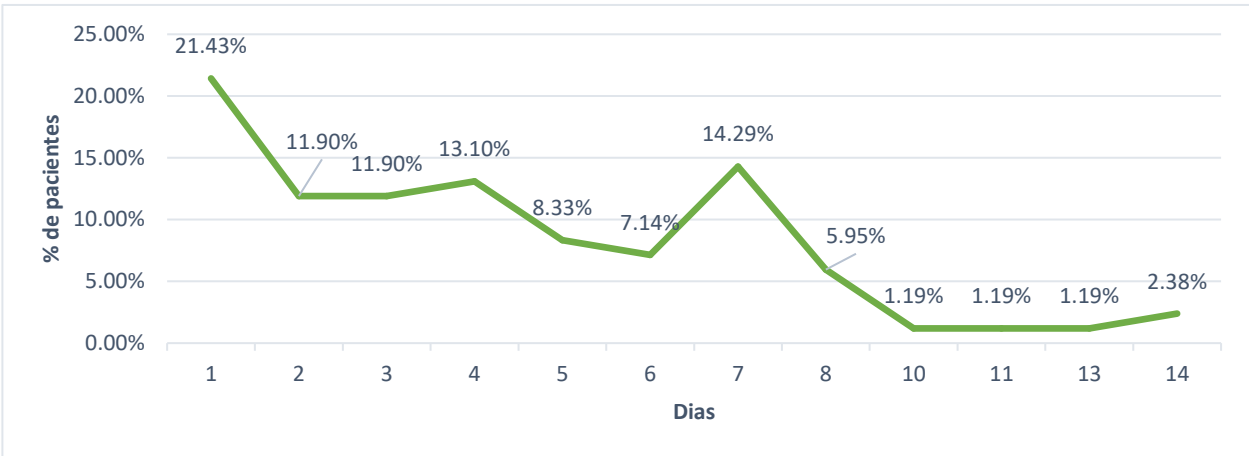
A

$$J = -D \frac{dC}{dX}$$

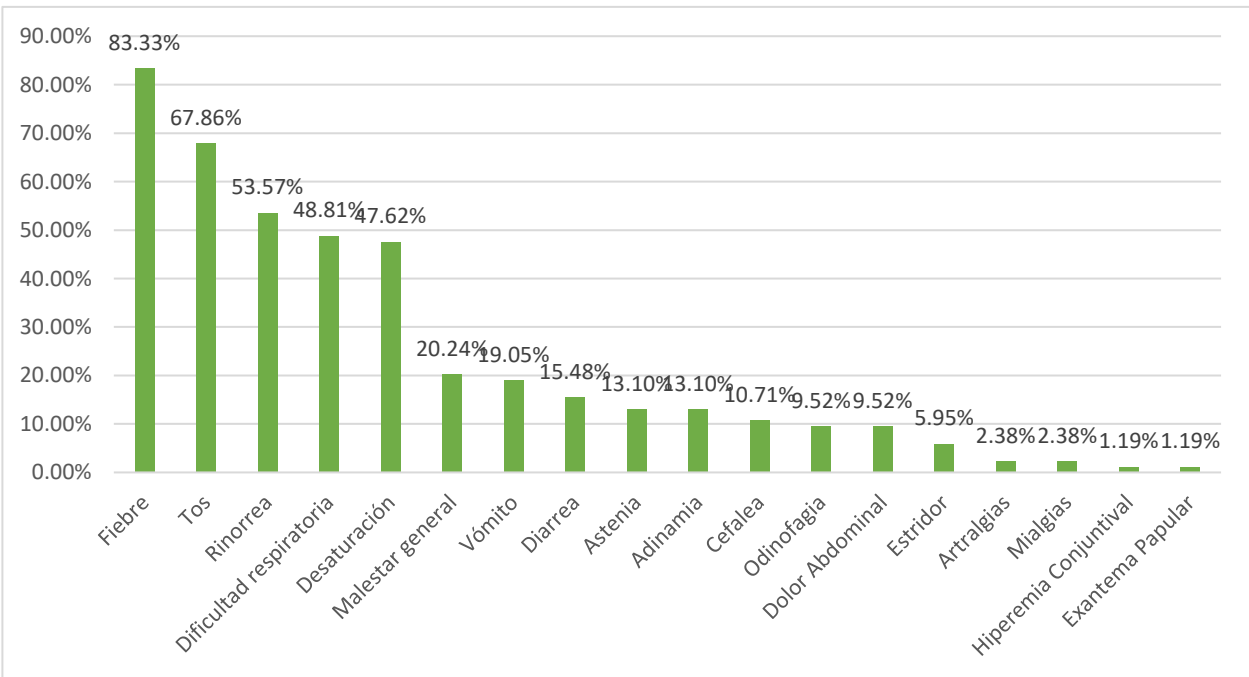
B



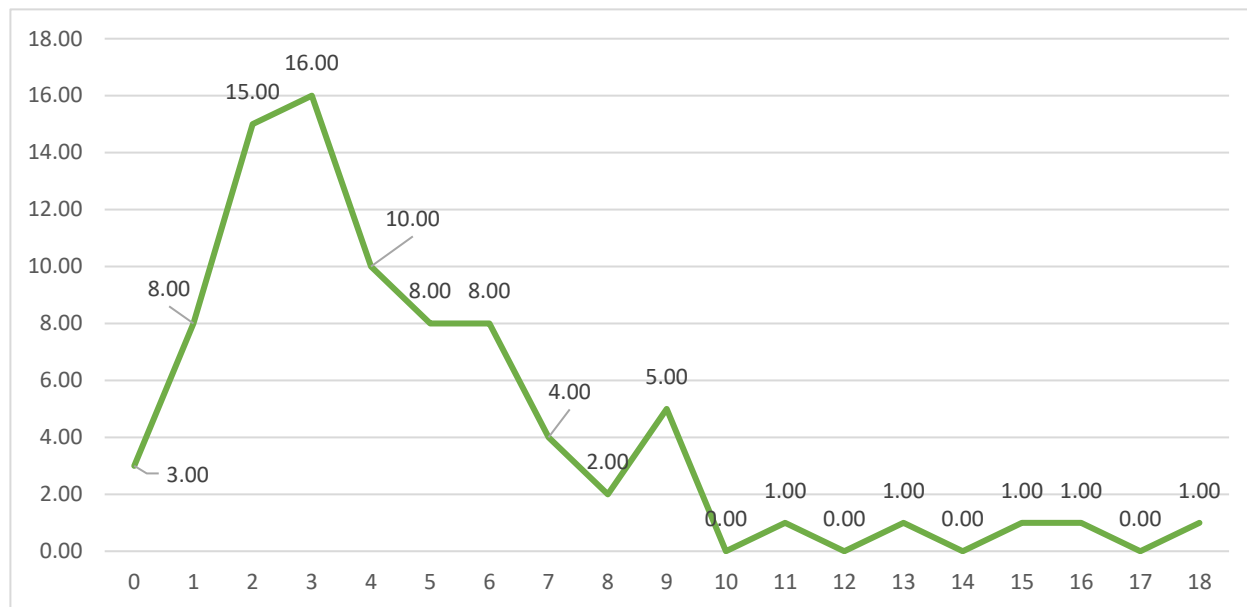
**Figura 2. Primera ley de Fick. A.** Fórmula de la Primer Ley de Fick, donde J es el flujo de difusión, D el coeficiente de difusividad, dado por la permeabilidad de la membrana, dC el gradiente de difusividad y dX la longitud por donde se difunde. **B.** Ejemplo gráfico del paso de los átomos de un lugar de mayor gradiente a uno de menor.



**Figura 3. Días de síntomas al ingreso a urgencias.** En la gráfica a continuación se expresan los días de síntomas de los pacientes previo a su ingreso al servicio de urgencia. En el eje de las X los días enteros de estancia y en el eje de las Y el porcentaje de pacientes.



**Figura 4. Porcentaje de síntomas al ingreso.** A continuación, se expresan los porcentaje de pacientes que presentaron cierto síntoma a su ingreso. EN el eje de las X se especifica el síntoma en cuestión y en el eje de las Y el porcentaje de pacientes que presentaron dicho síntoma.



**Figura 5. Días de estancia hospitalaria.** En la gráfica a continuación se expresan los días de estancia hospitalaria en frecuencia. En el eje de las X los días enteros de estancia y en el eje de las Y el número de conteos para ese día en específico de pacientes.

**Tabla 1. Criterios diagnósticos del síndrome inflamatorio multisistémico (MIS-C).** Para cumplir con el diagnóstico se deberán cumplir los tres criterios.

<b>Criterios diagnósticos del síndrome inflamatorio multisistémico (MIS-C)</b>
Una persona menor de 21 años con fiebre (>38 °C por 24 horas o más), inflamación confirmada por pruebas de laboratorio (uno o más de los siguientes: valores elevados de proteína C reactiva [PCR], velocidad de sedimentación globular [VSG], fibrinógeno, procalcitonina, dímero D, ferritina, lactato deshidrogenasa o interleucina 6, neutrofilia, linfopenia p hipoalbuminemia) y evidencia de cuadro clínico grave que requiere hospitalización, con compromiso multisistémico de órganos (>2) (cardíaco, renal, respiratorio, hematológico, gastrointestinal, dermatológico o neurológico)



Ningún otro diagnóstico alternativo posible
Prueba de detección RT-PCR, serológica o de antígenos positiva de infección por SARS-CoV-2 o exposición a un caso de COVID-19 confirmado o presunto dentro de las 4 semanas anteriores a la aparición de los síntomas.

**Tabla 2. Criterios de severidad de infección por Covid-19.** Se enlistan a continuación los criterios más comunes de severidad, adaptado de las guías National Institutes of Health (NIH), Centers for Disease Control and Prevention (CDC) y American Academy of Pediatrics (AAP).

Severidad	Criterios
Grave	Saturación arterial (SpO <sub>2</sub> ) <94% PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> <300 mm Hg Frecuencia respiratoria >30 rpm (o mayor a la 95pc) Infiltrados por imagen >50% Hipotensión Sospecha de MIS-C Falla orgánica
Moderado	Evidencia de neumonía por imagen Pacientes con alto riesgo de complicaciones (obesidad, estados de inmunosupresión, malformaciones congénitas cardiovasculares o pulmonares; comorbilidades cardiopulmonares, etc.) Diabetes descontrolada Anemia drepanocítica
Leve	Cualquiera que no cumpla criterios de moderada o grave

**Tabla 3. Dispositivos de oxígeno suplementario.** Se resumen a continuación los diferentes tipos de dispositivos de oxígeno suplementario, especificando la  $FiO_2$  de cada uno y algunas consideraciones.

Dispositivo	Rango de $FiO_2$ (%)	Flujo (lpm)	Consideraciones
Cánulas nasales simples	24-40	1-5	Pueden producir resequedad nasal y epistaxis
Mascarilla simple	35-60	5-10	Mayor flujo que las cánulas, puede causar reentrada de $CO_2$
Mascarilla reservorio	50-90	8-15	Mayoría de las bolsas tienen una válvula unidireccional que evita la reentrada de $CO_2$
Mascarillas Venturi	35-60	Variable	Permite una titulación más exacta de la $FiO_2$
Casco cefálico	40-80	10-60	Se usa a menudo en lactantes y neonatos, puede aportar $FiO_2$ altas
Puntas de alto flujo	40-90	40-60 (1-2 l/kg/min)	Ofrecen presión positiva, alta $FiO_2$
Ventilación mecánica	24-100	6-8 ml/kg	Método invasivo, permite la mejor titulación de presión y $FiO_2$

**Tabla 4. Características demográficas.** Se enlistan las principales características demográficas de la población estudiada, se expresa la frecuencia o mediana de la variable en números enteros, según sea el caso, y entre paréntesis la proporción o rangos intercuartiles.

<b>Variable</b>	<b>N (porcentaje o rango intercuartil)</b>
Sexo (masculino/femenino)	53 (63) / 31 (37)
Edad (años)	5 (2-9)
Bajo Peso	15 (18)
Eutrófico	60 (72)
Obesidad	9 (10)
Estado de vacunación	9 (10.4)
Requerimiento de oxígeno suplementario	59 (70%)

**Tabla 5. Distribución de la población por grupo de edad.** Se enlistan los 4 grupos de edad en los cuales se clasificaron a los pacientes, lactantes (<2 años), preescolar (2-5 años y 11 meses), escolar (6 años a 11 años 11 meses) y adolescentes (12 años o más). En números enteros se describe la frecuencia y entre paréntesis la proporción en porcentaje.

<b>Grupo de edad</b>	<b>N (%)</b>
Lactantes	23 (27.38)
Preescolar	23 (27.38)
Escolar	22 (26.19)
Adolescente	16 (19.05)

**Tabla 6. Origen geográfico de los individuos reclutados para el estudio.** Se muestra a continuación el origen estatal de los individuos reclutados para el estudio. En números enteros se describe la frecuencia y entre paréntesis la proporción en porcentaje.

<b>GRUPO</b>	<b>N (%)</b>
CDMX	58 (69.05)
ESTADO DE MEXICO	24 (28.57)
JALISCO	1 (1.19)
PUEBLA	1 (1.19)

**Tabla 7. Diagnóstico de ingreso a urgencias.** A continuación, se resumen todos los diagnósticos de ingreso de los pacientes con Covid-19 reclutados durante el estudio. En números enteros se describe la frecuencia y entre paréntesis la proporción en porcentaje.

<b>Diagnóstico al ingreso</b>	<b>N (%)</b>
NEUMONIA	72 (85.71)
LARINGOTRAQUEITIS	3 (3.57)
CRISIS CONVULSIVAS	1 (1.19)
CETOACIDOSIS DIABETICA	1 (1.19)
GASTROENTERITIS	1 (1.19)
BRONQUIOLITIS	1 (1.19)
FIEBRE EN ESTUDIO	1 (1.19)
CRISIS ASMÁTICA	1 (1.19)

**Tabla 8. Diagnóstico secundario al ingreso a urgencias.** A continuación, se expresan los diagnósticos agregados de los pacientes reclutados para el estudio. En números enteros se describe la frecuencia y entre paréntesis la proporción en porcentaje.

<b>Diagnóstico secundario</b>	<b>N (%)</b>
Influenza	2 (2.38)
Neuroblastoma	1 (1.19)
Síndrome De Down	1 (1.19)
Apendicitis	1 (1.19)
Encefalitis	1 (1.19)
Derrame Pleural	1 (1.19)
Kawasaki	1 (1.19)

**Tabla 9. Asociación de Covid-19 con otros virus respiratorios.** Co-infección de Covid-19 con otros virus, obtenido por panel viral múltiple. En números enteros se describe la frecuencia y entre paréntesis la proporción en porcentaje.

<b>Asociación con más virus</b>	<b>N (%)</b>
Adenovirus	4.76%
Rinovirus, Enterovirus	4.76%
Metapneumovirus	3.57%
Vsr A	2.38%
Influenza A	2.38%
Parainfluenza3	1.19%
Adenovirus, Parainfluenza	1.19%
Parainfluenza	1.19%
Rinovirus, Metapneumovirus	1.19%
Parainfluenza 4	1.19%
Vsra , Metapneumovirus	1.19%
Adenovirus Influenza A	1.19%
Parainfluenza Rinovirus Enterovirus	1.19%
Vsr A Metapneumovirus	1.19%
Influenza B	1.19%
Parainfluenza 3, Rinovirus	1.19%

**Tabla 10. Tipo de dispositivo de asistencia ventilatoria y oxígeno suplementario.** A continuación, se expresa la proporción y frecuencia de cada uno de los dispositivos utilizados por los pacientes durante su estancia hospitalaria. En números enteros se describe la frecuencia y entre paréntesis la proporción en porcentaje.

<b>Dispositivos</b>	<b>N (%)</b>
Mascarilla Reservorio	36 (42.86)

Puntas nasales convencionales	17 (20.24)
Puntas nasales de alto flujo	9 (10.71)
Ventilación mecánica	4 (4.76)
Casco cefálico	1 (1.19)

**Tabla 11. Tipo de dispositivo de asistencia ventilatoria y oxígeno suplementario, por grupos de edad.** A continuación, se expresa la proporción y frecuencia de cada uno de los dispositivos utilizados por los pacientes durante su estancia hospitalaria, según el grupo de edad. En números enteros se describe la frecuencia y entre paréntesis la proporción en porcentaje.

Grupo	Cualquier tipo de apoyo	Puntas nasales simples	Mascarilla reservorio	PNAF	VMI
Lactantes	13 (56)	5 (21)	5 (21)	3 (13)	0 (0)
Preescolares	16 (69)	4 (17)	10 (43)	0 (0)	2 (8)
Escolares	18 (81)	4 (18)	10 (45)	2 (9)	2 (9)
Adolescentes	12 (75)	1 (6)	7 (43)	4 (25)	0 (0)

**Tabla 12. Asociaciones con significancia estadística en el análisis univariado.** Se señalan a continuación las asociaciones que mostraron un valor estadísticamente significativo ( $p < 0.05$ ).

Variable independiente	Variable dependiente	Valor p
Positividad de la PCR	Puntas nasales de alto flujo	0.00215675
Positividad de la PCR	Ventilación mecánica invasiva	0.00751078
Presencia de leucocitosis	Ventilación mecánica invasiva	0.03056424
Trombocitopenia	Ventilación mecánica invasiva	0.01570526
Neutrofilia	Uso de cualquier tipo de oxígeno suplementario	0.04019386
Trombocitosis	Mayor estancia intrahospitalaria	0.00973104
Uso de antibiótico	Mayor estancia intrahospitalaria	0.01169254

Uso de esteroide	Mayor estancia intrahospitalaria	0.02595906
Uso de cualquier tipo de oxígeno suplementario	Mayor estancia intrahospitalaria	0.03643358
Trombocitosis	Mayor estancia en área crítica	0.01239409
Uso de antibiótico	Mayor estancia en área crítica	0.01380298
Uso de esteroide	Mayor estancia en área crítica	0.00019602

**Tabla 13. Análisis multivariado de las variables positivas.** Se realizó un análisis de regresión lineal múltiple o logística, según fuera el caso, para las variables que tuvieron una significancia estadística en el análisis univariado. Se expresa el valor p y el intervalo de confianza (95)

Variable dependiente	Variable independiente	Valor p	Intervalo de confianza
Ventilación mecánica invasiva	Positividad PCR	0.995	-428.167 - NA
Ventilación mecánica invasiva	Leucocitosis	0.013	0.437 - 5.01
Ventilación mecánica invasiva	Trombocitopenia	0.008	0.64 - 5.29
Días de estancia intrahospitalaria	Trombocitosis	0.0002	1.648 - 5.20
Días de estancia intrahospitalaria	Uso de antibiótico	0.0047	0.67 - 3.60
Días de estancia intrahospitalaria	Uso de esteroides	0.108	-0.31 - 3.08
Días de estancia intrahospitalaria	Requerimiento de cualquier dispositivo de oxígeno	0.271	-2.56 - 0.72
Días de estancia en área crítica	Trombocitosis	0.00042	1.56 - 5.25

Días de estancia en área crítica	Uso de antibiótico	0.0054	0.658 - 3.62
Días de estancia en área crítica	Uso de esteroides	0.0058	0.71 - 4.11

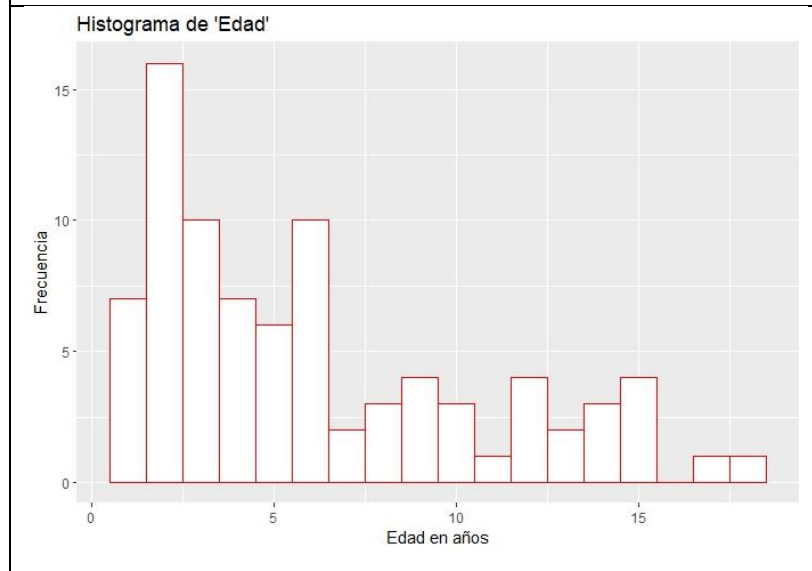
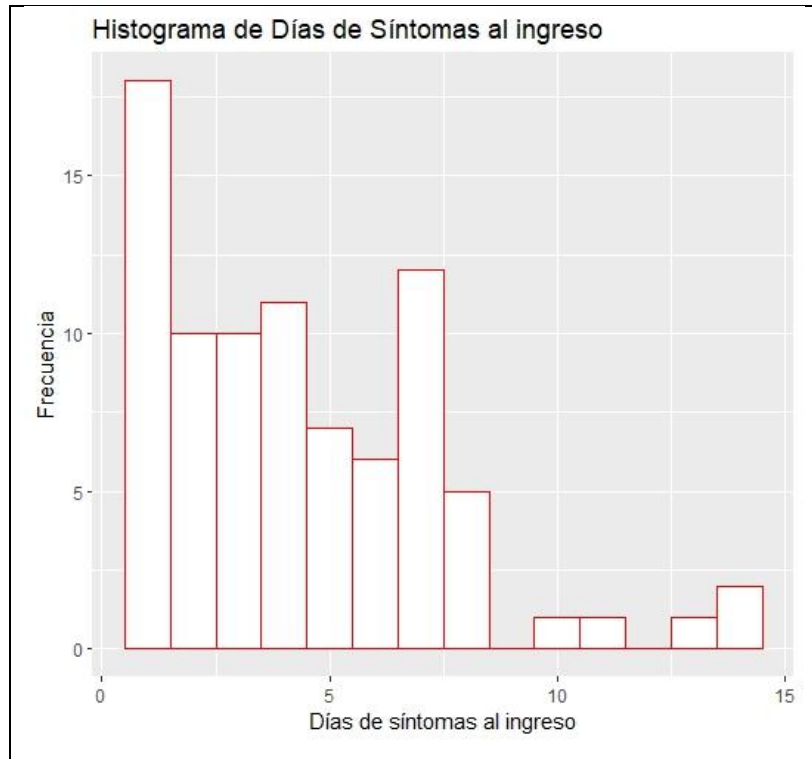
## 12. Anexos

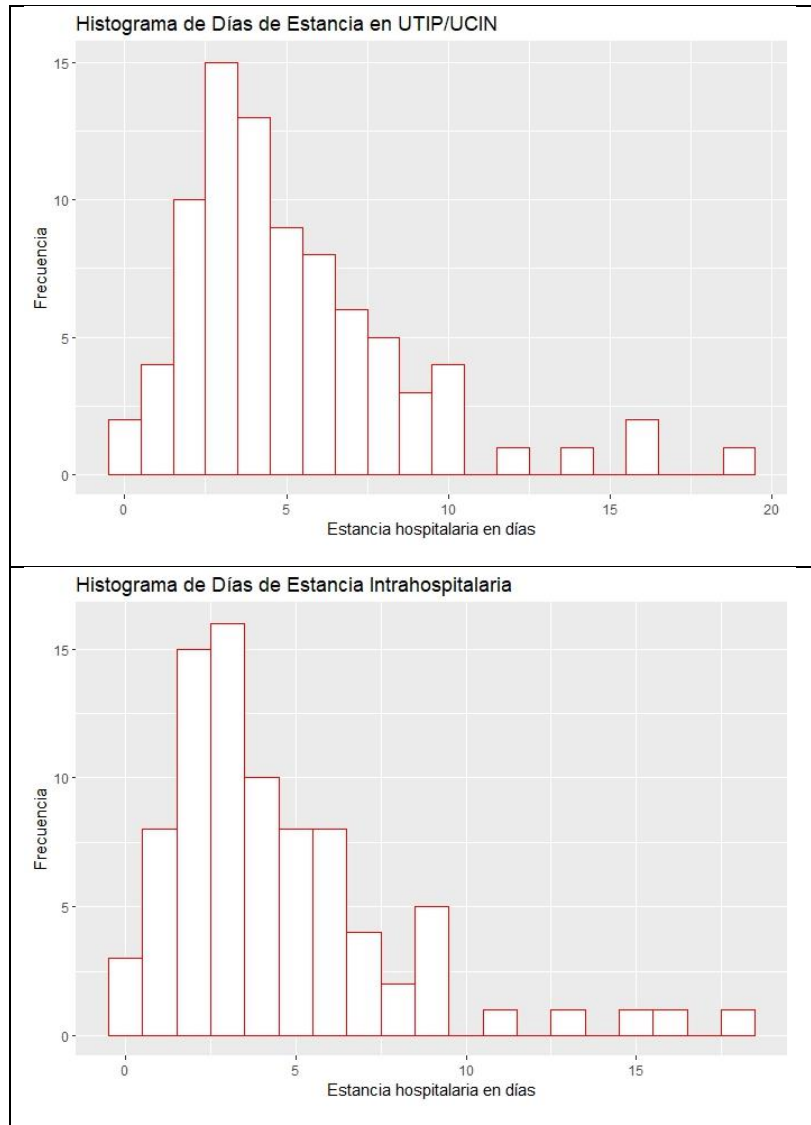
Anexo 1. Tablas de resultados de pruebas de Shapiro-Wilk y Kolmogorov-Smirnov

Variable	Prueba	p
Edad	Shapiro-Wilk	0.000001502**
	Kolmogorov-Smirnov	0.01569*
Días de hospitalización	Shapiro-Wilk	0.00000006907**
	Kolmogorov-Smirnov	0.0171 *
Días de estancia en área crítica	Shapiro-Wilk	0.0000008077**
	Kolmogorov-Smirnov	03964*
Días de inicio de síntomas a la atención	Shapiro-Wilk	0.0000002**
	Kolmogorov-Smirnov	0.01629

Anexo 2. Histogramas de variables continuas.







Anexo 3. Tablas de proporción de estado nutricional por grupo de edad.

<b>Variable</b>	<b>Grupo de edad</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Proporción</b>
Bajo peso	Lactantes	5	0.2173913
	Preescolares	6	0.26086957
	Escolares	4	0.18181818
	Adolescentes	0	0
Obesidad	Lactantes	0	0
	Preescolares	1	0.04347826

	Escolares	4	0.18181818
	Adolescentes	4	0.25
Vacuna	Lactantes	1	0.04347826
	Preescolares	1	0.04347826
	Escolares	2	0.09090909
	Adolescentes	5	0.3125

Anexo 4. Tablas de proporción de alteraciones de laboratorio por grupo de edad.

<b>Variable</b>	<b>Grupo de edad</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Proporción</b>
Positividad de antígeno de Covid-19	Lactantes	10	0.43478261
	Preescolares	8	0.34782609
	Escolares	6	0.27272727
	Adolescentes	8	0.5
Positividad de PCR de Covid-19	Lactantes	6	0.26086957
	Preescolares	6	0.26086957
	Escolares	7	0.31818182
	Adolescentes	5	0.3125
Panel viral	Lactantes	13	0.56521739
	Preescolares	12	0.52173913
	Escolares	12	0.54545455
	Adolescentes	6	0.375
Leucopenia	Lactantes	7	0.30434783
	Preescolares	6	0.26086957
	Escolares	6	0.27272727
	Adolescentes	5	0.3125
Leucocitosis	Lactantes	1	0.04347826
	Preescolares	3	0.13043478
	Escolares	3	0.13636364

	Adolescentes	0	0
Linfocitosis	Lactantes	6	0.26086957
	Preescolares	6	0.26086957
	Escolares	2	0.09090909
	Adolescentes	2	0.125
Linfopenia	Lactantes	1	0.04347826
	Preescolares	2	0.08695652
	Escolares	5	0.22727273
	Adolescentes	7	0.4375
Neutrofilia	Lactantes	7	0.30434783
	Preescolares	13	0.56521739
	Escolares	15	0.68181818
	Adolescentes	8	0.5
Trombocitopenia	Lactantes	0	0
	Preescolares	2	0.08695652
	Escolares	3	0.13636364
	Adolescentes	1	0.0625
Trombocitosis	Lactantes	4	0.17391304
	Preescolares	6	0.26086957
	Escolares	2	0.09090909
	Adolescentes	4	0.25

Anexo 5. Análisis univariado desglosado por cada variable, con la prueba utilizada.

Variable dependiente	Variable independiente	Valor p	Prueba utilizada
Puntas nasales simples	Bajo peso	1	Chi-cuadrada
	Obesidad	0.34385653	Chi-cuadrada
	Vacuna	0.34385653	Chi-cuadrada
	Antígeno pos	0.05624755	Chi-cuadrada
	PCR pos	0.10519251	Chi-cuadrada

	Panel viral	1	Chi-cuadrada
	Leucopenia	0.33099528	Chi-cuadrada
	Leucocitosis	1	Chi-cuadrada
	Linfocitosis	0.3843891	Chi-cuadrada
	Linfopenia	1	Chi-cuadrada
	Neutrofilia	0.43483694	Chi-cuadrada
	Trombocitopenia	0.56976437	Chi-cuadrada
	Trombocitosis	0.53439393	Chi-cuadrada
	Uso antibiótico	0.69218077	Chi-cuadrada
	Esteroides	0.91163165	Chi-cuadrada
	IGIV	1	Chi-cuadrada
Mascarilla reservorio	Bajo peso	1	Chi-cuadrada
	Obesidad	0.95861837	Chi-cuadrada
	Vacuna	0.43638523	Chi-cuadrada
	Antígeno pos	0.21321036	Chi-cuadrada
	PCR pos	0.41388675	Chi-cuadrada
	Panel viral	0.06410427	Chi-cuadrada
	Leucopenia	1	Chi-cuadrada
	Leucocitosis	0.89222709	Chi-cuadrada
	Linfocitosis	0.36137239	Chi-cuadrada
	Linfopenia	1	Chi-cuadrada
	Neutrofilia	0.34085253	Chi-cuadrada
	Trombocitopenia	0.85170419	Chi-cuadrada
	Trombocitosis	0.36137239	Chi-cuadrada
	Uso antibiótico	0.70411076	Chi-cuadrada
	Esteroides	0.33645259	Chi-cuadrada
	IGIV	1	Chi-cuadrada
Puntas nasales de alto flujo	Bajo peso	0.30783945	Chi-cuadrada
	Obesidad	0.5411929	Chi-cuadrada
	Vacuna	0.5411929	Chi-cuadrada
	Antígeno pos	1	Chi-cuadrada
	PCR pos	0.00215675	Chi-cuadrada
	Panel viral	0.4345978	Chi-cuadrada
	Leucopenia	1	Chi-cuadrada
	Leucocitosis	0.33843158	Chi-cuadrada
	Linfocitosis	1	Chi-cuadrada
	Linfopenia	0.92138677	Chi-cuadrada
	Neutrofilia	1	Chi-cuadrada
	Trombocitopenia	0.84486077	Chi-cuadrada
	Trombocitosis	1	Chi-cuadrada
	Uso antibiótico	0.37109337	Chi-cuadrada
	Esteroides	1	Chi-cuadrada

	IGIV	1	Chi-cuadrada
Ventilación mecánica invasiva	Bajo peso	1	Chi-cuadrada
	Obesidad	1	Chi-cuadrada
	Vacuna	1	Chi-cuadrada
	Antígeno pos	0.28007276	Chi-cuadrada
	PCR pos	0.00751078	Chi-cuadrada
	Panel viral	0.11267415	Chi-cuadrada
	Leucopenia	0.46595069	Chi-cuadrada
	Leucocitosis	0.03056424	Chi-cuadrada
	Linfocitosis	1	Chi-cuadrada
	Linfopenia	1	Chi-cuadrada
	Neutrofilia	1	Chi-cuadrada
	Trombocitopenia	0.01570526	Chi-cuadrada
	Trombocitosis	0.73256015	Chi-cuadrada
	Uso antibiótico	0.86249023	Chi-cuadrada
	Esteroides	0.59808365	Chi-cuadrada
	IGIV	1	Chi-cuadrada
Requerimiento de cualquier tipo de dispositivo de oxígeno suplementario	Bajo peso	0.98224589	Chi-cuadrada
	Obesidad	0.09278162	Chi-cuadrada
	Vacuna	0.89041509	Chi-cuadrada
	Antígeno pos	0.631432	Chi-cuadrada
	PCR pos	0.38547995	Chi-cuadrada
	Panel viral	0.88701048	Chi-cuadrada
	Leucopenia	0.73416457	Chi-cuadrada
	Leucocitosis	0.17159336	Chi-cuadrada
	Linfocitosis	0.0961096	Chi-cuadrada
	Linfopenia	0.98224589	Chi-cuadrada
	Neutrofilia	0.04019386	Chi-cuadrada
	Trombocitopenia	0.79120395	Chi-cuadrada
	Trombocitosis	0.65374885	Chi-cuadrada
	Uso antibiótico	0.31324377	Chi-cuadrada
	Esteroides	0.28928403	Chi-cuadrada
	IGIV	1	Chi-cuadrada
Días de estancia intrahospitalaria	Bajo peso	0.51703244	Mann-Whitney
	Obesidad	0.88401993	Mann-Whitney
	Vacuna	0.05695304	Mann-Whitney
	Antígeno pos	0.59640325	Mann-Whitney
	PCR pos	0.545686	Mann-Whitney
	Panel viral	0.46746323	Mann-Whitney
	Leucopenia	0.19245378	Mann-Whitney
	Leucocitosis	0.26347062	Mann-Whitney
	Linfocitosis	0.26015837	Mann-Whitney

	Linfopenia	0.67149479	Mann-Whitney
	Neutrofilia	0.95680971	Mann-Whitney
	Trombocitopenia	0.17455073	Mann-Whitney
	Trombocitosis	0.00973104	Mann-Whitney
	Uso antibiótico	0.01169254	Mann-Whitney
	Esteroides	0.02595906	Mann-Whitney
	IGIV	0.68950562	Mann-Whitney
	Grupo de edad	0.8504168	Kruskal-Wallis
Días de estancia en área crítica (UTIP o UCIN)	Bajo peso	0.58041538	Mann-Whitney
	Obesidad	0.87272312	Mann-Whitney
	Vacuna	0.07441534	Mann-Whitney
	Antígeno pos	0.97040306	Mann-Whitney
	PCR pos	0.80314666	Mann-Whitney
	Panel viral	0.6233369	Mann-Whitney
	Leucopenia	0.26197059	Mann-Whitney
	Leucocitosis	0.18408894	Mann-Whitney
	Linfocitosis	0.44899061	Mann-Whitney
	Linfopenia	0.83693025	Mann-Whitney
	Neutrofilia	0.84637383	Mann-Whitney
	Trombocitopenia	0.08813554	Mann-Whitney
	Trombocitosis	0.01239409	Mann-Whitney
	Uso antibiótico	0.01380298	Mann-Whitney
	Esteroides	0.00019602	Mann-Whitney
IGIV	0.32227349	Mann-Whitney	

Anexo 6. Asociación de grupo de edad con cada uno de los dispositivos de asistencia ventilatoria u oxígeno suplementario

Variable	Grupo de edad	Valor p
Puntas nasales	Lactantes	0.63224278
	Preescolares	0.63224278
	Escolares	0.63224278
	Adolescentes	0.63224278
Mascarilla reservorio	Lactantes	0.30628557
	Preescolares	0.30628557
	Escolares	0.30628557
	Adolescentes	0.30628557
Puntas nasales de alto flujo	Lactantes	0.09516748
	Preescolares	0.09516748
	Escolares	0.09516748
	Adolescentes	0.09516748
Ventilación mecánica invasiva	Lactantes	0.30257598

	Preescolares	0.30257598
	Escolares	0.30257598
	Adolescentes	0.30257598
Uso de cualquier dispositivo de oxígeno suplementario	Lactantes	0.30061697
	Preescolares	0.30061697
	Escolares	0.30061697
	Adolescentes	0.30061697