



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

Evaluación de la gravedad
clínica en niños con infección
por SARS COV2 durante la ola
de omicrón en comparación con
olas anteriores.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

INFECTOLOGÍA

P R E S E N T A:

Dra. Stefanie Reyes Velázquez

TUTOR:

Dr. Rodolfo N. Jiménez Juárez



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



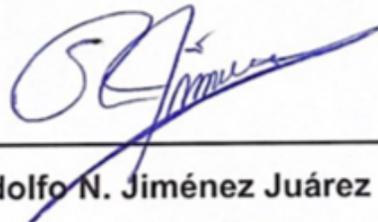
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dr. Sarbelio Moreno Espinoza
Director de Enseñanza y Desarrollo Académico



Dr. Rodolfo N. Jiménez Juárez
Jefe del Departamento de Infectología
Tutor y asesor metodológico

Tabla de contenido

DEDICATORIA	4
1. ANTECEDENTES	7
2. MARCO TEORICO	8
2.1 VIROLOGÍA	8
2.2 EPIDEMIOLOGÍA	10
2.3 PATOGÉNESIS	13
2.4 PRESENTACIÓN CLÍNICA	11
2.5. DIAGNÓSTICO	12
2.6 CLASIFICACIÓN CLÍNICA	13
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
4. JUSTIFICACION	15
5. HIPÓTESIS	16
6. OBJETIVOS	16
6.1 OBJETIVO GENERAL	16
6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
7. METODOLOGIA	17
7.1 DISEÑO DE ESTUDIO	17
7.2 PROCEDIMIENTOS	17
8. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	18
9. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	19
10. RESULTADOS	22
11. DISCUSIÓN	31
12. CONCLUSION	33
13. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	34
14. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	35
15. LIMITACIONES	39
16. ANEXOS	40

DEDICATORIA

A mi padres José Antonio y María del Carmen, por amarme, siempre estar a mi lado, sostener mi sueño y apoyarme en todo momento durante mi formación profesional. Por ser el mejor ejemplo de perseverancia y responsabilidad para lograr todas las metas en la vida.

A mis hermanos Christian y Jeniffer por ser mi fuerza, siempre apoyarme y motivarme.

A mis padrinos Mario y Tere, por acompañarme de la mano en este largo camino, por su amor inmenso y confianza en mí.

A mi prima Elizabeth, por seguir siendo mi motor y mayor ejemplo de vida.

A toda mi familia, mi mayor bendición, por su comprensión y siempre motivarme a alcanzar mis sueños.

A mis amigos que son como hermanos, Osvaldo, Jimena, Vianey, Citlalli, por nunca dejarme caer, sostener mis sueños y siempre estar para mí.

A mis mejores amigas Paola, Ismerai, Dafne y Karla por llenarme de amor sincero todos estos años, por comprender mis tiempos y siempre brindarme su apoyo incondicional.

A mis maestros, por su dedicación y las enseñanzas, por ser ejemplo a seguir y una gran motivación.

RESUMEN

Antecedentes.

El brote de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) y su rápida dispersión por todo el mundo obligó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a declarar una pandemia el 11 de marzo de 2020. Hasta la fecha, se han notificado más de 274 millones de casos y 5.3 millones de muertes, en México se han reportado 2.89 millones de casos confirmados y 242 mil muertes. Desde el inicio de la pandemia de COVID-19, se han ido identificando diferentes variantes del virus SARS CoV2 y se han asociado con una mayor transmisibilidad que la cepa ancestral novariante. La variante Omicron fue documentada por primera vez el 9 de noviembre de 2021, en Sudáfrica, en la ciudad de Tshwane, que condujo a aumentos exponenciales en los casos y a un elevado número de ingresos hospitalarios. En general, la población pediátrica tiende a presentar síntomas leves en comparación con los adultos y tienen una menor tasa de hospitalización y mortalidad. El objetivo de esta revisión es comparar las características epidemiológicas y clínicas en los niños afectados por la COVID-19 en las diferentes olas.

Objetivo General:

Comparar la gravedad al ingreso de los niños con COVID 19 durante la temporada de omicrón (enero 2022) contra el resto de las olas.

Métodos:

Durante el periodo comprendido del 20 de marzo de 2020 al 20 de marzo 2023 se realizaron muestras de hisopado nasofaríngeo en niños y adolescentes menores de 18 años en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez". Se analizaron las pruebas positivas para SARS CoV2 mediante RT PCR, utilizando valores de CT

como indicador para la cuantificación de la carga viral. Realizamos análisis multivariado para identificar los factores de riesgo asociados como afecciones crónicas subyacentes. Comparamos las diferentes olas con la gravedad de la enfermedad definidos como la necesidad de hospitalización, el requerimiento de oxígeno suplementario y/o ventilación mecánica y defunciones.

Resultados.

Del 20 de marzo de 2022 al 20 de marzo 2023 se analizaron 16,379 muestras para SARS CoV2 de niños y adolescentes de todas las edades, 2,387 (14.57%) dieron positivo con RT PCR, se excluyeron 34 pacientes por mayoría de edad e información incompleta en expediente. De los pacientes 2,364, se clasificaron como asintomáticos, con enfermedad leve/moderada y enfermedad severa/crítica, se identificaron en la 6 olas circulantes a lo largo del tiempo. Se compararon los indicadores de gravedad definidos como ingreso a Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP), ventilación mecánica invasiva y defunción, se observó una reducción progresiva durante las últimas olas en comparación con la primera ola. Durante la segunda ola, se observó un aumento en el porcentaje de positividad, reduciéndose para la sexta ola.

Conclusión.

Es fundamental continuar con un monitoreo activo del cambio en las variantes del SARS CoV2 para comprender sus efectos clínicos y las implicaciones para el manejo de la enfermedad por COVID-19 en niños.

Nuestros hallazgos sugieren que las olas donde la variante ómicron predominó dio desenlaces menos graves

Palabras clave.

COVID-19, pediatría, crítico, hospitalización, mortalidad, transmisibilidad.

1. ANTECEDENTES

En diciembre de 2019, se notificó un brote de neumonía grave atípica, causada por un nuevo coronavirus (CoV) en Wuhan, provincia de Hubei, China. Este virus es un *Betacoronavirus* de la familia *Coronaviridae*, se definió como síndrome respiratorio agudo severo (SARS - CoV-2), y la enfermedad causada fue nombrada enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) por la Organización Mundial de la Salud. A pesar de los esfuerzos globales de contención, la incidencia de COVID-19 se propagó rápidamente, convirtiéndose en una pandemia mundial. Actualmente, se ha notificado que el SARS-CoV-2 ha infectado a más de 435,4 millones de personas y ha causado más de cinco millones de muertes en todo el mundo relacionadas con la COVID-19. Además, ha experimentado seis oleadas de la pandemia de COVID-19, con la primera ola alcanzando su punto máximo en Julio 2020; la segunda ola diciembre 2020; la tercera ola agosto 2021; la cuarta ola enero 2022; la quinta ola Junio 2022 y la sexta aún en curso. (1)

Debido a mutaciones espontáneas del virus se han identificado y clasificado múltiples variantes, de acuerdo con la terminología aplicada por las organizaciones científicas y la Organización Mundial de la Salud (OMS), relacionadas con el aumento en la transmisibilidad y evasión inmune, alterando la presentación clínica y la tasa de hospitalización de la enfermedad aguda por COVID-19. Hasta el momento se han identificado cinco variantes de preocupación (COV): Alpha (B.1.1.7), Beta (B. 1.35), Gamma (P.1), Delta (b.1.617.2) y Omicron (B.1.1.529). (2)

Varios estudios han demostrado que la variante Omicron causó una gravedad de la enfermedad significativamente menor que la variante Delta, incluyendo la hospitalización, los requisitos de oxígeno, la ventilación mecánica y la muerte.

En los adultos existe una alta prevalencia de comorbilidades preexistentes como hipertensión, obesidad y diabetes, relacionados con la severidad de la enfermedad.

Sin embargo, los factores de riesgo para enfermedad severa en la población pediátrica no se han identificado claramente.

Las manifestaciones clínicas de la infección por SARS-CoV-2 en los niños son distintas de las de los adultos, que rara vez presentan síntomas respiratorios graves y a menudo son asintomáticos. En general, el curso clínico en los niños tiende a ser asintomática o a tener signos leves o moderados. Los datos disponibles sugieren que los niños pueden tener más afectación del tracto respiratorio superior que del tracto respiratorio inferior. (3) Algunos niños pueden desarrollar complicaciones graves como el síndrome inflamatorio multisistémico. Sin embargo, los datos sobre la demografía y las características clínicas de la COVID-19 en niños de México son limitados. (2)

2. MARCO TEORICO

2.1 VIROLOGÍA

Los coronavirus son una familia de una clase de virus de ARN de una sola cadena envueltos, de 60 a 140 nm de diámetro, y de sentido positivo no segmentados que pertenecen a la familia *Coronaviridae* y el orden *Nidovirales*, que pueden infectar a humanos y animales. Su nombre es debido a la apariencia de corona visible bajo microscopía electrónica formado por espigas superficiales. Los coronavirus se dividen genotípica y serológicamente en cuatro subfamilias: alfa, beta, gamma y delta. Actualmente, hay siete tipos de coronavirus que se sabe que infectan a los humanos, todos dentro de los géneros *Alphacoronavirus* y *Betacoronavirus*. Cuatro coronavirus humanos (hCoV) circulan ampliamente entre humanos y generalmente causan infecciones leves, autolimitadas del tracto respiratorio superior en niños y adultos: 229E y NL63 (alfacoronavirus) y HKU1 y OC43 (betacoronavirus).

En las últimas dos décadas, el cruce entre *Betacoronavirus* animales y humanos ha dado lugar a enfermedades graves y mortales en los seres humanos: SARS-CoV-1 (2002-2003 en China, afectó a 8422 personas y causó 916 muertes), MERS-CoV (2012 en Arabia Saudita, afectó a 2494 personas y causó 858 muertes) y, más recientemente, SARS-CoV-2 (2019 en Wuhan, China). El análisis filogenético de todo el genoma sugiere que el SARS-CoV-2 comparte el 79,5% y el 50% de la identidad de la secuencia con el SARS-CoV y el MERS-CoV, respectivamente, y que todos evolucionaron a partir de coronavirus de murciélagos con gatos civeta identificados como el huésped intermedio para el SARS-CoV-1 y camellos dromedarios para el MERS-CoV. (4,5)

La región de marco de lectura abierto (ORF)1a/b de los coronavirus codifica 16 proteínas no estructurales, y la región de ORFs codifica proteínas estructurales como la espiga (S), la proteína de la nucleocápside (N), la envoltura y la membrana. Las estructuras antigénicas de superficie son específicas y las mutaciones dan como resultado variantes virales con características únicas.

Al igual que otros *Betacoronavirus*, el virión SARS-CoV-2 posee una nucleocápside compuesto de ARN genómico y proteína N (nucleopéptidos fosforilados). La nucleocápside se encuentra dentro de las bicapas de fosfolípidos y está cubierto por dos tipos diferentes de proteínas de espiga: la glicoproteína de pico (S) y la hemaglutinina-esterasa (HE). La proteína de membrana (M) y la proteína de envoltura (E) se encuentran entre las proteínas S de la envoltura viral. (5,6).

El SARS CoV2 utiliza el receptor de la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE-2) para entrar a las células. Este receptor es una proteína de membrana tipo I que se expresa en pulmón, corazón, intestino, riñón, células endoteliales arteriales y venosas y células del músculo liso arterial, por lo que se asocia con enfermedades cardiovasculares.

La subunidad S1 se une al receptor de la célula huésped, ocasionando un reordenamiento estructural de la proteína S para fusionar la membrana viral con la membrana de la célula huésped, ocurriendo la transición de la subunidad S2 (conformación post fusión altamente estable). (6)

2.2 EPIDEMIOLOGÍA

A partir del 30 de enero de 2020, la OMS declaró la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) como una emergencia de salud pública de interés internacional, resultando en más de 435,4 millones de casos confirmados y 5,94 millones de muertes en todo el mundo. En México, el primer caso se confirmó el 28 de febrero de 2020, hasta el momento se han confirmado 5,5 millones de casos y 318,149 muertes; además, a lo largo de la pandemia el virus ha evolucionado y han surgido diferentes variantes del SARS COV2, debido al acúmulo de mutaciones en el genoma viral. Desde el 2022 la variante predominante en todo el mundo ha sido Ómicron, que se caracteriza por tener una muy alta transmisibilidad en comparación con variantes anteriores, como Alfa o Delta. Lo que se observa es un patrón de desplazamiento de las variantes de SARS-CoV2, en donde la introducción de las nuevas variantes desplazan a las que estaban circulantes en el país. A través de un trabajo coordinado en el Consorcio de Vigilancia Genómica (Covigen), el Conacyt, el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE) y la Secretaría de Salud se ha realizado un seguimiento de las variantes, y se tiene conocimiento de que, durante los primeros meses del año, las subvariantes predominantes fueron BA.1, BA.1.1 y BA.1.15 de Ómicron. A nivel nacional, durante el mes de mayo las subvariantes predominantes fueron BA.2, BA.2.9 y BA.2.12.1.

En los niños, como en los adultos, las condiciones crónicas preexistentes son factores de riesgo para desarrollar enfermedad grave o mortal. La carga viral también se reconoce como un fuerte determinante del riesgo de transmisión. Los

datos sugieren que el impacto de la COVID-19 en los niños y adolescentes es menor que en los adultos, sin embargo los niños pueden desempeñar un papel importante en la transmisión viral. Una minoría de niños con COVID-19 requieren hospitalización, con tasas que oscilan entre 2.5 y 4.1% (20).

2.3 PATOGÉNESIS

La replicación viral primaria se produce en el epitelio de la mucosa del tracto respiratorio superior, en el tracto respiratorio inferior y la mucosa gastrointestinal, lo que da lugar a una viremia leve. El COVID-19, utiliza al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) para infectar las células humanas, el cual se expresa ampliamente en muchos órganos, especialmente en los pulmones, pero también en el corazón, el riñón, el endotelio vascular y el intestino.

Las complicaciones graves de las infecciones por COVID-19 son el SDRA, insuficiencia pulmonar, disfunción inmune y trastornos de la coagulación. Esto debido a la rápida replicación viral puede causar la muerte masiva de las células epiteliales y endoteliales, y fugas vasculares, lo que estimula la producción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias. Esta "tormenta de citoquinas" con una inflamación no controlada se considera una de las principales causas de letalidad. La rápida replicación viral y el daño celular, la regulación y eliminación de la ACE2 inducida por el virus y la mejora dependiente de anticuerpos son responsables de la inflamación agresiva causada por SARS-CoV2.

2.4 PRESENTACIÓN CLÍNICA

Los datos reportan que la mayoría de los niños infectados de COVID-19 en comparación con los adultos pueden ser asintomáticos o presentar síntomas más leves y tienen un menor riesgo de hospitalización y complicaciones que ponen en peligro la vida. Según el informe de los datos proporcionados por los Centros para la Enfermedad y el Control de Estados Unidos, sólo el 5.7% de los niños han sido

hospitalizados por complicaciones, en mayor porcentaje los niños menores de un año y los niños con comorbilidades, dentro de las cuales las que se han reportado con mayor frecuencia son afecciones cardiovasculares, pulmonares crónicas (en especial asma), obesidad, prematuridad e inmunocompromiso.

Se han propuesto diferentes teorías para explicar la diferencia de la gravedad clínica entre los niños y los adultos, sin embargo no está claro. En general se propone las siguientes características en comparación con los adultos: una menor expresión del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 en las vías respiratorias, anticuerpos cruzados preexistentes, interferencia viral que puede conducir a una carga viral más baja de SARS-CoV-2, una respuesta inmune menos intensa al virus, y menor afección en vasos sanguíneos.

A pesar de que la mayoría de la población pediátrica cursa con síntomas respiratorios leves, se han descrito casos de enfermedad grave que ameritan cuidados intensivos debido a complicaciones respiratorias, o niños que desarrollan un síndrome hiperinflamatorio multisistémico post-infeccioso llamado síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C).

Los síntomas más frecuentemente presentados en los niños al inicio de la enfermedad son tos, fiebre, congestión nasal y síntomas gastrointestinales como diarrea, náuseas, vómitos y molestias abdominal.

2.5 DIAGNÓSTICO

Hay datos limitados sobre los hallazgos de laboratorio en niños a diferencia de los adultos. Generalmente los niños no presentan linfopenia y el recuento de leucocitos normal, y en un pequeño porcentaje de niños, es posible encontrar un aumento de la proteína C reactiva, procalcitonina y DHL.

Actualmente, el mejor método para detectar el ARN del virus a través de la RT-PCR es recoger muestras de hisopos de garganta (mejor usando hisopo nasofaríngeo en niños), esputo o secreciones del tracto respiratorio inferior.

Otra técnica importante para el diagnóstico de COVID-19 es el uso de tecnología de imágenes (tomografía computarizada o radiografía de tórax). Según la literatura publicada la imagen radiográfica típica de la afectación pulmonar es la destrucción del parénquima la cual se muestra como opacidades y consolidación en vidrio esmerilado.

La ecografía pulmonar puede ser útil en bebés y niños pequeños, teniendo la ventaja de poder ser realizado junto a la cama del paciente y evitar la radiación. Los signos que muestra el ultrasonido pulmonar sugieren daño intersticial-alveolar que muestran anomalías bilaterales y difusas de la línea pleural, consolidaciones subpleurales, áreas pulmonares blancas y líneas B.

2.6 CLASIFICACION CLÍNICA

La gravedad de la infección por COVID-19 en niños, se define de acuerdo con las características clínica de la enfermedad, pruebas de laboratorio y la radiografía de tórax, se puede clasificar en 5 grupos:

1. Asintomático: sin síntomas ni signos clínicos, imágenes normales de tórax, con prueba positiva de PCR SARS-CoV2.
2. Enfermedad leve: fiebre, fatiga, mialgia, tos, odinofagia, secreción nasal, estornunos. Algunos casos pueden tener síntomas gastrointestinales: náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea.
3. Enfermedad moderada: neumonía con fiebre y tos, sin hipoxemia. Las imágenes de tórax muestran lesiones pulmonares típicas de SARS COV2.
4. Enfermedad grave: La enfermedad progresa con disnea y cianosis central. La saturación de oxígeno es <92% con necesidad de oxígeno suplementario nuevo o aumentado y/o soporte ventilatorio.

5. Enfermedad crítica: la enfermedad progresa a insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica, síndrome de dificultad respiratoria aguda, choque o falla multiorgánica (encefalopatía, lesión renal aguda, insuficiencia cardíaca, disfunción de la coagulación).

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Desde el inicio de la pandemia de COVID-19, se han presentado desafíos para reconocer las características clínicas de la enfermedad e identificar opciones terapéuticas. Esto se vio agravado por mutaciones en el genoma de SARS-CoV2, que resultan en cambios en el comportamiento biológico y clínico del virus, estos cambios afectan su transmisibilidad, patogenicidad y su respuesta ante el sistema inmunológico, que afectan directamente en la eficacia de la neutralización de anticuerpos terapéuticos, por vacunas o generados de forma natural después de la infección. Se han identificado y clasificado varias variantes del SARS-CoV-2 en función de la nomenclatura aplicada por las organizaciones científicas y la OMS. Hasta la fecha se han identificado un total de cinco variantes de preocupación (COV): Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.35), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2) y Omicron (B.1.1.529). Hasta finales del mes de marzo del 2021 en México la variante B.1.1.519 representaba el 86% de los genomas secuenciados. A partir de la segunda semana de abril y hasta junio, esta variante comienza a disminuir llegando al 5%. Las variantes de preocupación (Alfa, Gamma y Delta) comenzaron a aumentar a partir de la tercera semana de abril, y en la tercera semana de noviembre del 2021 la variante Ómicron BA.2 representó el 87.5% y Ómicron BA.1 el 12.5%. El 16 de marzo de 2023, la Organización Mundial de la Salud (OMS) actualizó su sistema de seguimiento y definiciones de trabajo de las variantes del virus SARS-CoV-2 derivado principalmente de que más del 98% de secuencias genéticas públicamente disponibles a nivel mundial desde febrero del 2022 corresponden a virus ómicron. (4)

Las diferentes variantes del SARS-CoV-2 están relacionadas con la variabilidad en las características clínico-epidemiológicas de los pacientes pediátricos con COVID-19, el espectro de la enfermedad y la tasa de hospitalización de la enfermedad aguda. (11)

Se dispone de información limitada acerca de la diversidad de las características clínicas de acuerdo con el período de variantes del SARS-CoV2 en niños hospitalizados.

4. JUSTIFICACION

El SARS-CoV2 tiene una gama de características clínicas y tiene una evolución continua. Con la aparición de múltiples variantes del SARS-CoV2, la identificación de los pacientes infectados puede ser difícil, en especial los casos asintomáticos, los cuales son importantes para disminuir la transmisión del virus.

Los cambios en la gravedad clínica de cada variante tienen un impacto en la salud pública, de acuerdo a la evaluación de indicadores como la mortalidad, el riesgo de hospitalización y el ingreso en unidades de cuidados intensivos.

Se dispone de información limitada sobre demografía y las características clínicas como resultado de la aparición de las variantes de SARS-CoV2 en niños de México. Se requieren estudios que describan la epidemiología de la enfermedad en niños y adolescentes durante las primeras cuatro oleadas de la pandemia en México para investigar las asociaciones entre la información demográfica, curso clínico, y desenlaces.

5. HIPÓTESIS

Los pacientes infectados por COVID-19 ingresados durante la temporada de la variante Ómicron tuvieron menos desenlaces graves en comparación con aquellos infectados durante la temporada de las olas previas.

6. OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GENERAL

- Comparar la tasa de hospitalización, ventilación mecánica, ingreso a UTIP y muerte de los niños con COVID 19 durante la temporada de omicrón (enero 2022) contra el resto de las olas en pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Evaluar los factores de asociadas a la necesidad de ventilación mecánica,
- Evaluar los factores de asociadas a la necesidad de ingreso a UTIP
- Evaluar los factores de asociadas a muerte

7. METODOLOGIA

7.1 DISEÑO DE ESTUDIO

Estudio de cohorte, observacional, descriptivo y prospectivo.

7.2 UNIVERSO DE ESTUDIO

Niños de 0 a 18 años con diagnóstico de COVID 19, establecido mediante RT PCR RT para SARS-CoV2 en el laboratorio clínico, realizado en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez” durante el periodo comprendido entre marzo 2020 y marzo 2023.

7.2.1 Criterios de inclusión

- Pacientes menores de 18 años que se sometieron a la prueba RT-PCR para SARS-CoV-2 y tuvieron resultado positivo.

7.2.2 Criterios de exclusión

- Pacientes asintomáticos
- Pacientes mayores de 18 años.

8. PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO

La población de estudio incluye todos los pacientes pediátricos hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, en quienes se documento el diagnóstico con prueba positiva RT PCR para SARS-CoV2 durante el periodo comprendido del 20 de marzo de 2020 al 20 de marzo 2023, que además cumplieran los criterios de selección.

Se clasificaron de acuerdo con la gravedad del cuadro clínico en leve/modera y grave/crítico, según los criterios utilizados por Shekerdemian et al (31), y en asintomáticos, según la definición empleada por Laris et al (33):

Se realizó un análisis descriptivo de todos los pacientes hospitalizados en Hospital Infantil de México Federico Gómez. Las variables cualitativas se muestran como frecuencias y proporciones. Las variables cuantitativas en media (si tenían distribución normal) y mediana y rangos intercuartílicos (si tenían distribución diferente de la normal).

Se tuvieron en cuenta las variables: edad, sexo, comorbilidades (en las cuales se incluyeron: enfermedad pulmonar, enfermedad alérgica, enfermedad endocrinológica, inmunocompromiso, enfermedad renal, enfermedad neuromuscular, enfermedad reumatológica, neoplasias, enfermedad gastrointestinal, enfermedad hematológica, malformación congénita, enfermedad metabólica, alteración del estado nutricional, prematurez y otras comorbilidades) en las cuales se utilizó la prueba de χ^2 de Pearson.

Se utilizaron pruebas Kruskal-Wallis para comparar variables continuas y pruebas χ^2 o exacta de Fisher para comparar variables categóricas, según fuera apropiado. La normalidad de la distribución de los datos se evaluó con la prueba de Shapiro-Wilk. Posteriormente, se utilizó un análisis de regresión logística multivariada para explorar las variables que se asociaron de forma independiente con COVID-19

grave. Sólo se introdujeron en el modelo las variables que resultaron significativas en los análisis bivariado, un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. El programa estadístico utilizado fue el STATA versión 16.1 para macOS de StataCorp®.

9. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Tipo de Variable	Escala de medición
Edad	Tiempo de vida de una persona desde el nacimiento hasta el día del estudio	Independiente Cuantitativa Continua	Años
Sexo	Condición orgánica con las que nace un individuo que lo distingue entre hombre y mujer.	Independiente Cualitativa Dicotómica	Masculino = 1 Femenino = 2
Número de expediente	Número único de identificación para cada paciente.	Cuantitativa continua	Números enteros
Ingreso a terapia intensiva	Entrada del paciente a terapia intensiva	Cualitativa nominal dicotómica	No = 0 Si = 1
Días de estancia en terapia intensiva	Duración de la estancia en terapia intensiva	Cuantitativa continua	Días
Ventilación invasiva	Ventilación mecánica convencional	Cualitativa nominal dicotómica	No = 0 Si = 1
Días de ventilación invasiva	Duración de ventilación invasiva	Cuantitativa continua	Días
Defunción	Muerte	Cualitativa nominal dicotómica	No = 0 Si = 1
Tipo de enfermedad cardiovascular	Clase de alteración del corazón y/o los vasos sanguíneos	Cualitativa nominal pluridicotómica	Malformación de corazón y grandes vasos = 1 Cardiomiopatías = 2 Arritmias = 3
Enfermedad pulmonar	Trastorno del pulmón	Cualitativa nominal dicotómica	No = 0 Si = 1
Tipo de enfermedad pulmonar	Clase de alteración pulmonar	Cualitativa nominal pluridicotómica	Enfermedad congénita pulmonar = 1 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica = 2 Fibrosis quística = 3 Displasia broncopulmonar = 4 Hipertensión arterial pulmonar = 5
Enfermedad alérgica	Trastorno del sistema inmunológico causado por hipersensibilidad del organismo a ciertas sustancias	Cualitativa nominal dicotómica	No = 0 Si = 1
Tipo de enfermedad alérgica	Clase de trastorno causado por hipersensibilidad del organismo a ciertas sustancias	Cualitativa nominal pluridicotómica	Asma = 1 Rinisis = 2 Síndrome hipereosinofílico = 0
Enfermedad endocrinológica	Trastorno de las glándulas del organismo	Cualitativa nominal dicotómica	No = 0 Si = 1

Tipo de enfermedad endocrinológica	Clase de alteración de las glándulas del organismo	Cualitativa nominal pluridicotómica	Diabetes mellitus = 1 Enfermedad tiroidea = 2 Otras = 3
Inmunocompromiso	Trastorno causado por alteración en las células del sistema inmune	Cualitativa nominal dicotómica	No = 0 Si = 1
Tipo de inmunocompromiso	Clase de alteración en las células del sistema inmune	Cualitativa nominal pluridicotómica	Genético = 1 Inducido = 2 Infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) = 3
Enfermedad renal	Trastorno de los riñones	Cualitativa nominal dicotómica	No = 0 Si = 1
Tipo de enfermedad renal	Clase de alteración en los riñones	Cualitativa nominal pluridicotómica	Glomerulopatías = 1 Enfermedad congénita = 2 Enfermedad renal crónica = 3
Enfermedad neuromuscular	Trastorno neurológico y/o muscular	Cualitativa nominal dicotómica	No = 0 Si = 1
Tipo de enfermedad neuromuscular	Clase de afectación neurológica y/o muscular	Cualitativa nominal pluridicotómica	Malformación de cerebro y médula espinal = 1 Discapacidad intelectual = 2 Enfermedad degenerativa del sistema nervioso central = 3 Parálisis cerebral infantil = 4 Distrofia muscular y miopatías = 5 Epilepsia = 6
Enfermedad reumatológica	Trastorno del aparato locomotor causado por alteraciones en el sistema inmune	Cualitativa nominal dicotómica	No = 0 Si = 1
Tipo de enfermedad reumatológica	Clase de alteración del aparato locomotor originada por alteraciones en el sistema inmune	Cualitativa nominal pluridicotómica	Enfermedades del tejido conectivo = 1 Poliartropatías inflamatorias = 2
Neoplasia	Formación anormal de tejido nuevo de carácter tumoral, benigno o maligno	Cualitativa nominal dicotómica	No = 0 Si = 1
Tipo de neoplasia	Clase de tejido tumoral	Cualitativa nominal pluridicotómica	Tumor sólido = 1 Tumor hematológico = 2
Enfermedad gastrointestinal	Trastorno del aparato digestivo	Cualitativa nominal dicotómica	No = 0 Si = 1
Tipo de enfermedad gastrointestinal	Clase de alteración del aparato digestivo	Cualitativa nominal pluridicotómica	Malformación congénita = 1 Enfermedad hepática crónica y cirrosis = 2 Enfermedad inflamatoria intestinal = 3 Síndrome de intestino corto = 4 Alteración en la mecánica de la deglución = 5
Enfermedad hematológica	Trastorno del sistema hematopoyético	Cualitativa nominal dicotómica	No = 0 Si = 1
Tipo de enfermedad hematológica	Clase de trastorno del sistema hematopoyético	Cualitativa nominal pluridicotómica	Anemia de células falciformes = 1

			Anemia hereditaria = 2 Esferocitosis hereditaria = 3
Malformación congénita	Trastornos que ocurren en la etapa intrauterina	Cualitativa nominal dicotómica	No = 0 Si = 1
Tipo de malformación congénita	Clase de alteración que ocurre en la etapa intrauterina	Cualitativa nominal pluridicotómica	Síndrome de Down = 1 Otras alteraciones cromosómicas = 2 Anomalías de huesos y articulaciones = 3 Malformaciones de diafragma y pared abdominal = 4 Otras malformaciones congénitas = 5
Enfermedad metabólica	Trastorno del metabolismo	Cualitativa nominal dicotómica	No = 0 Si = 1
Tipo de enfermedad metabólica	Clase de alteración en el metabolismo	Cualitativa nominal pluridicotómica	Metabolismo de los aminoácidos = 1 Metabolismo de los carbohidratos = 2 Metabolismo de los lípidos = 3 Alteraciones por atesoramiento = 4 Otras alteraciones metabólicas = 5
Alteración estado nutricional	Trastorno secundario a desbalance entre el aporte nutricional y las demandas nutritivas	Cualitativa ordinal	No = 0 Desnutrición = 1 Sobrepeso = 2 Obesidad = 3
Sobrepeso/obesidad	Alteraciones nutricionales	Cualitativa nominal dicotómica	No = 0 Si = 1
Prematurez	Nacimiento antes de cumplir 37 semanas de gestación	Cualitativa nominal dicotómica	No = 0 Si = 1
Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas	Procedimiento de infusión de células progenitoras hematopoyéticas para restituir la función de la médula ósea	Cualitativa nominal dicotómica	No = 0 Si = 1
Trasplante de órgano sólido	Traslado de un órgano sólido de un donante a un receptor	Cualitativa nominal dicotómica	No = 0 Si = 1
Tipo de trasplante de órgano sólido	Clase de órgano trasplantado	Cualitativa nominal pluridicotómica	Renal = 1 Hepático = 2 Cardíaco = 3 Múltiple = 4
Otras comorbilidades	Enfermedades/trastornos además de la enfermedad primaria no mencionados previamente	Cualitativa nominal dicotómica	No = 0 Si = 1

10.RESULTADOS

En el periodo del 20 de marzo 2020 al 20 de marzo 2023 se analizaron 16,379 muestras de hisopados nasofaríngeos para RT.-PCR SARS-CoV2 realizados en HIMFG de pacientes con síntomas respiratorios (ambulatorios por consulta de urgencias u hospitalizados), pacientes que iban a ser hospitalizados independientemente de los síntomas clínicos o signos de COVID-19, o aquellos que iban a ser sometidos a un procedimiento quirúrgico programado, de las cuales 2,387 (14.57%) pacientes fueron positivos para SARS-CoV2. Se excluyeron 30 pacientes por mayoría de edad y 4 por falta de información en el expediente.

Se analizaron 2,364 pacientes, clasificándolos de acuerdo al cuadro clínico en asintomáticos, enfermedad leve/moderado y severo/crítico con los criterios ya mencionados. Finalmente se excluyeron a los pacientes asintomáticos para realizar el análisis estadístico y comparación contra las diferentes olas.

Tabla 1. Clasificación de gravedad clínica

	DEFINICIÓN
ASINTOMÁTICO	Sin síntomas ni signos clínicos, imágenes normales de tórax, con prueba positiva de PCR SARS COV2.
ENFERMEDAD LEVE	fiebre, fatiga, mialgia, tos, odinofagia, secreción nasal, estornunos. Algunos casos pueden tener síntomas gastrointestinales: náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea.
ENFERMEDAD MODERADA	Neumonía con fiebre y tos, sin hipoxemia. Las imágenes de tórax muestran lesiones pulmonares típicas de SARS COV2.
ENFERMEDAD GRAVE	La enfermedad progresa con disnea y cianosis central. La saturación de oxígeno es <92% con necesidad de oxígeno suplementario nuevo o aumentado y/o soporte ventilatorio.
ENFERMEDAD CRÍTICA	la enfermedad progresa a insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica, síndrome de dificultad respiratoria aguda, choque o falla multiorgánica (encefalopatía, lesión renal aguda, insuficiencia cardíaca, disfunción de la coagulación).

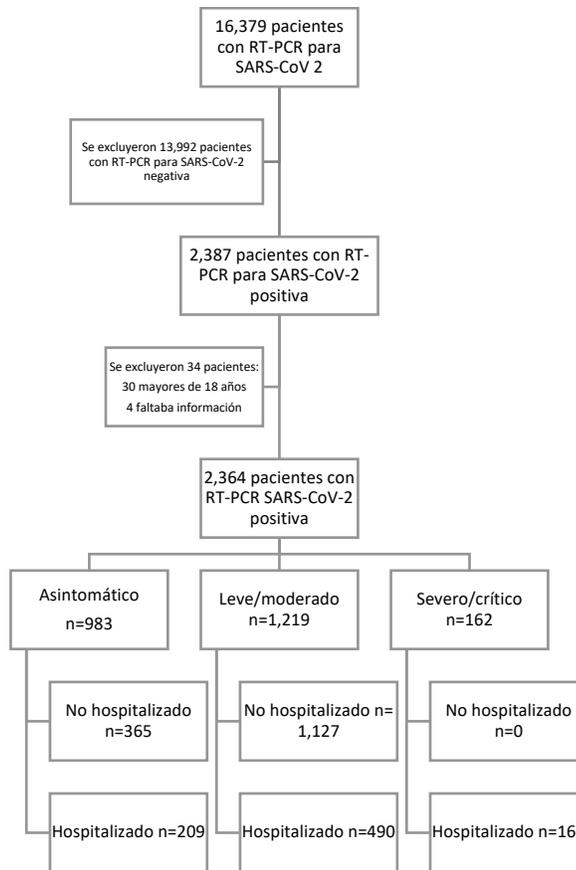


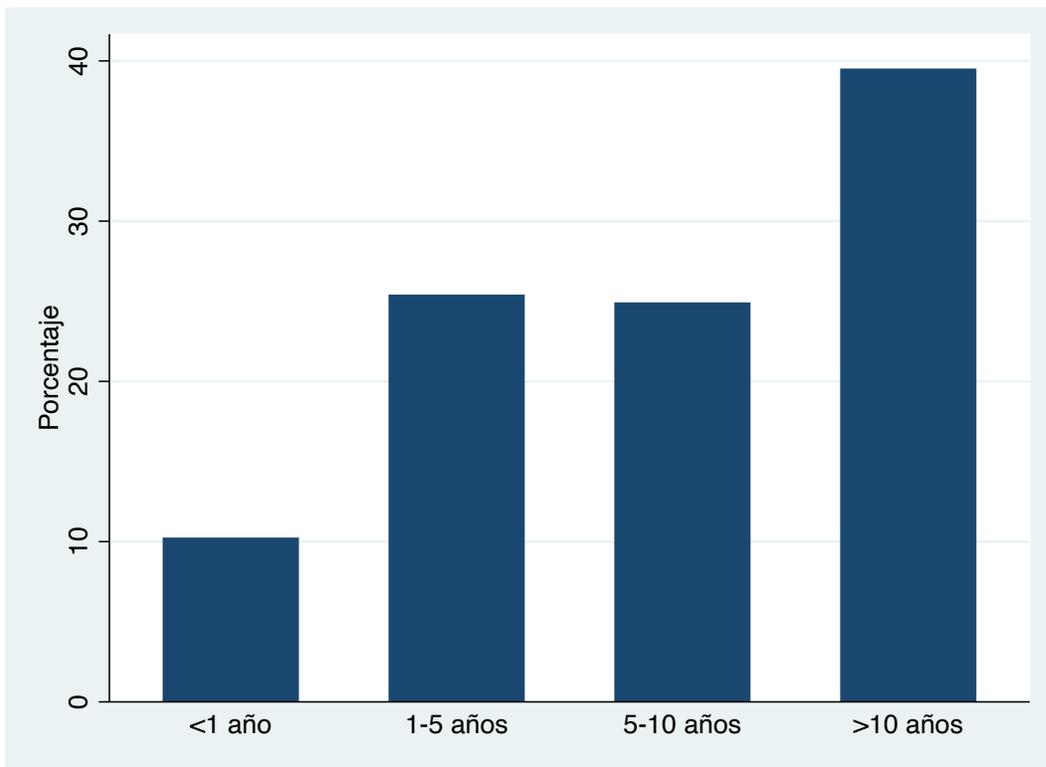
Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de pacientes del 2020 al 2023 y clasificación de acuerdo a cuadro clínico.

Las características de los pacientes del estudio se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2. Comparación de características demográficas y clínicas entre pacientes infectados por SARS-CoV2 con RT PCR positiva en las diferentes olas.

	<i>1ra ola</i> <i>Mar-Sept</i> <i>2020</i> <i>(n=249)</i>	<i>2da ola</i> <i>Oct-May</i> <i>2021</i> <i>(n= 378)</i>	<i>3ra ola</i> <i>Jun-Dic</i> <i>2021</i> <i>(n= 490)</i>	<i>4ta ola</i> <i>Ene-May</i> <i>2022</i> <i>(n= 626)</i>	<i>5ta ola</i> <i>Jun-Nov</i> <i>2022</i> <i>(n=486)</i>	<i>6ta ola</i> <i>Dic-Mar</i> <i>2023</i> <i>(n= 135)</i>
Edad, promedio de años (IQR 25-75)	5.6 (1.83-11.8)	8.3 (3.3-13.96)	9.6 (2.8-13.4)	11.4 (5.7-14.9)	9 (4-13.6)	8.6 (3.39-13.1)
Grupo de edad, años n (%)						
<1 año	55 (24)	50 (22)	47 (20)	11 (4)	41 (18)	21 (9)
1-5 años	61 (10)	81 (14)	122 (21)	158 (28)	102 (18)	32 (5)
5-10 años	52 (9)	81 (15)	90 (16)	147 (27)	138 (25)	26 (4)
>10 años	81 (7)	166 (15)	231 (22)	310 (29)	205 (19)	56 (5)
Sexo, n (%)						
Femenino	106 (42)	162 (42)	209 (42)	276 (44)	191 (39)	59 (43)
Severidad n(%)						
Asintomático	55 (22)	117 (30)	184 (37)	218 (34)	373 (76)	36 (26)
Leve/moderado	161 (64)	227 (60)	283 (57)	346 (55)	104 (21)	89 (65)
Severo/Crítico	33 (13)	34 (9)	23 (4)	62 (9)	9 (1)	10 (7)
Hospitalización	143 (57)	156 (42)	197 (40)	262 (41)	55 (11)	48 (35)
Comorbilidades						
Enfermedad cardiovascular	188 (75)	270 (73)	371 (79)	450 (74)	107 (22)	53 (39)
Enfermedad pulmonar	27 (10)	32 (8)	65 (13)	73 (12)	2 (0)	5 (3)
Enfermedad alérgica	6 (2)	13 (3)	17 (3)	37 (6)	2 (0)	2 (1)
Enfermedad alérgica	10 (4)	15 (4)	5 (1)	5 (0)	2 (0)	2 (1)
Enfermedad endocrinológica	10 (4)	12 (3)	10 (2)	1 (0)	2 (0)	1 (0)
Inmunocompromiso	41 (16)	45 (12)	80 (17)	39 (6)	3 (0)	3 (2)
Enfermedad renal	14 (5)	20 (5)	24 (5)	49 (8)	0 (0)	3 (2)
Enfermedad neuromuscular	23 (9)	35 (9)	45 (9)	28 (4)	4 (0)	3 (2)
Enfermedad reumatológica	4 (1)	6 (1)	9 (2)	9 (1)	2 (1)	0 (0)
Neoplasia	37 (14)	46 (12)	64 (13)	64 (10)	11 (2)	11 (8)
Enfermedad gastrointestinal	17 (6)	16 (4)	11(2)	45 (7)	0 (0)	4 (2)
Enfermedad hematológica	5 (2)	4 (1)	13 (2)	3 (0)	1 (0)	0 (0)
Malformación congénita	23 (9)	26 (7)	51 (10)	67 (11)	4 (0)	6 (4)
Enfermedad metabólica	1 (0)	14 (3)	64 (13)	130 (21)	0 (0)	2 (2)

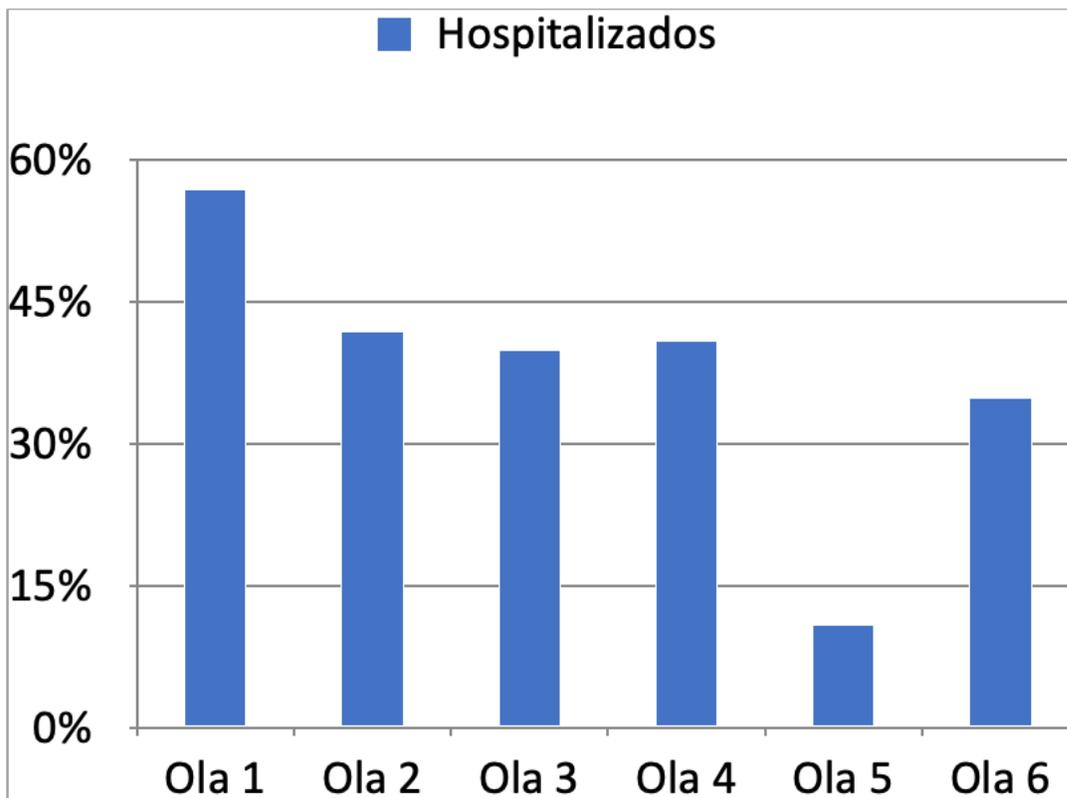
La mediana de edad fue 8.81 años (IQR 3.19-13.8). La edad no tuvo una distribución normal. Se dividió a los pacientes por grupos de edad (Gráfica 1). Con predominio en el sexo masculino (57%), con una proporción de 1.3 hombres por cada mujer. La mayoría de los casos se presentó en el grupo de >10 años. (Gráfica 1).



Gráfica 1. Distribución de los casos de COVID-19 por grupos de edad

De los pacientes hospitalizados 595 (72%) pacientes se reportaron con al menos una comorbilidad, dentro de las más comunes se encontraron neoplasias en 151 pacientes (18%) (de los cuales 57 tenían tumor sólido y 94 tumor hematológico), enfermedad cardiovascular 100 pacientes (12%), enfermedad pulmonar 42 pacientes (5%) y enfermedad neuromuscular 58 pacientes (7%).

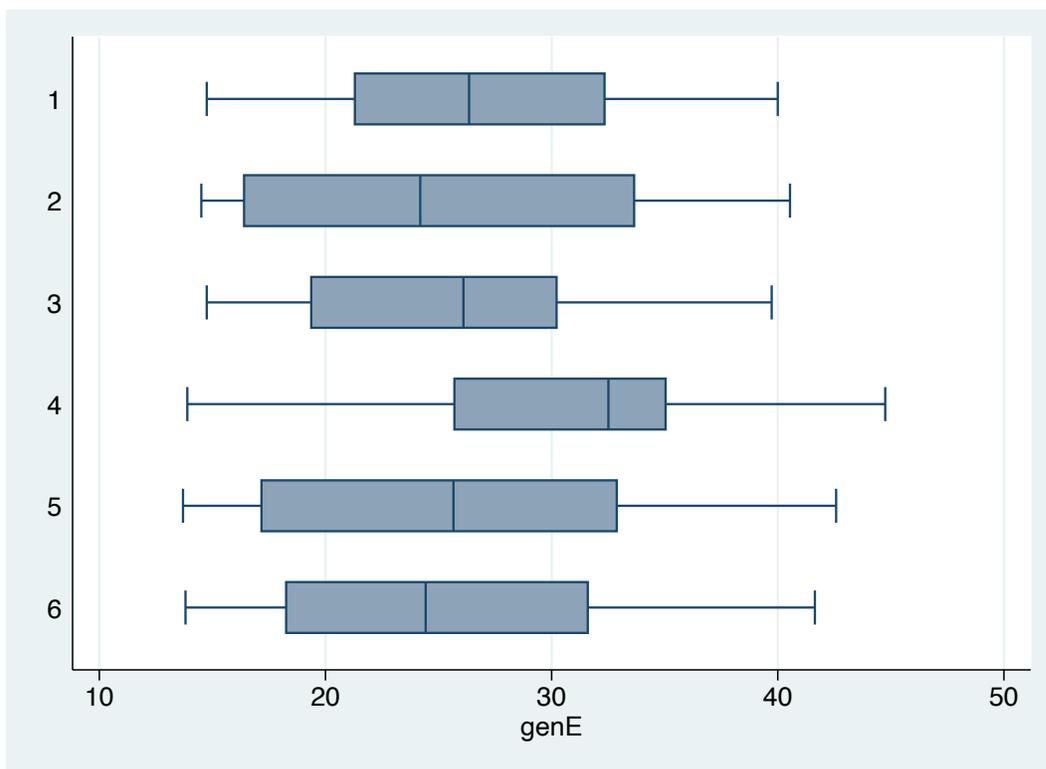
De los 2,364 pacientes, se identificaron en la primera ola (n= 249), segunda ola (n= 378), tercera ola (n= 490), cuarta ola (n=626), quinta ola (n=486), sexta ola (n=135). En general, las infecciones en las primeras olas fueron más comunes en pacientes hospitalizados en comparación con la quinta ola donde fueron más comunes pacientes ambulatorios (Gráfica 2). No se observaron diferencias significativas entre los pacientes asintomáticos en las diferentes olas, ni con enfermedad leve/moderada.



Gráfica 2. Porcentaje de hospitalizados en las diferentes olas.

Desde marzo de 2020 los volúmenes de pruebas de SARS-CoV2 fueron aumentando sustancialmente, especialmente desde la segunda ola, aumentando el porcentaje de positividad y reduciéndose para la sexta ola.

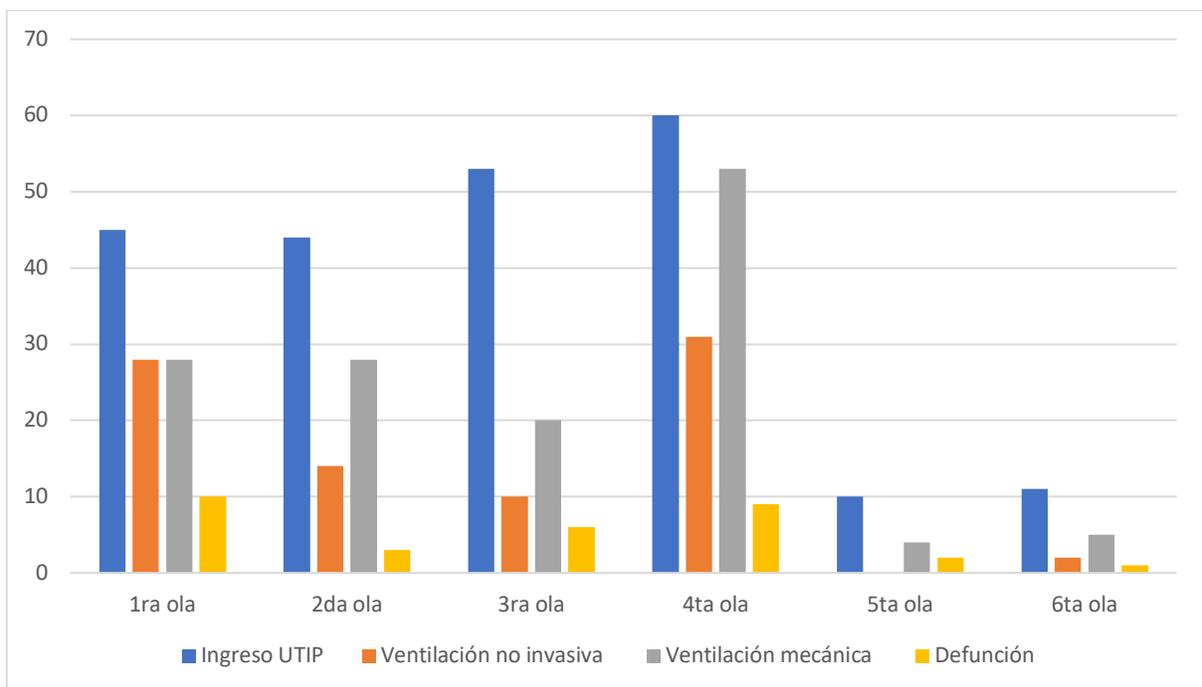
Evaluamos las diferencias en los valores de CT de SARS-CoV2 en la prueba de RT PCR de acuerdo a las diferentes olas, encontrando umbrales más altos durante la cuarta ola. (Gráfica 3)



Gráfica 3. CT SARS COV2 en las diferentes olas de COVID-19.

	1ra ola	2da ola	3ra ola	4ta ola	5ta ola	6ta ola	Total
Ingreso UTIP	45 (20)	44 (19)	53 (23)	60 (26)	10 (4)	11 (4)	223
Ventilación no invasiva	14 (22)	14 (22)	10 (16)	31 (34)	0 (0)	2 (3)	61
Ventilación mecánica	28 (20)	28 (20)	20 (14)	53 (38)	4 (2)	5 (3)	139
Defunción	10 (32)	3 (9)	6 (19)	9 (29)	2 (6)	1 (3)	31

Tabla 3. Comparación de gravedad entre pacientes infectados de SARS COV2 con RT PCR positiva durante las diferentes olas



Gráfica 4. Indicadores de gravedad en pacientes pediátricos hospitalizados con COVID-19 durante las diferentes olas.

Realizamos análisis multivariado para identificar los factores asociados con la gravedad de la enfermedad definidos como la necesidad de hospitalización, ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UTIP), ventilación no invasiva y ventilación mecánica. En general las comorbilidades aumentaron el 1.9 riesgo de hospitalización (IC 95% 1.61-2.32) entre los pacientes con prueba positiva para SARS COV2. En los pacientes hospitalizados, la condición subyacente que aumentó las probabilidades de ventilación mecánica fue la enfermedad pulmonar (OR 8.09 IC del 95% 3.4-18.7) (Tabla 4). Los factores asociados con ingreso a UTIP las mujeres tuvieron 1.46 el riesgo (1.44 IC del 95% 1.03-2.08) y enfermedad cardiovascular (OR 2.25 IC del 95% 1.37-3.6). La presencia de enfermedad pulmonar y neoplasias se identificaron como factores de riesgo para defunción. Tomando como referencia la ola 1, observamos una reducción progresiva en el riesgo de admisión y muerte a medida que transcurren las olas, y la cuarta ola muestra una asociación más fuerte con la disminución de los riesgos de admisión a UTIP y muerte.

Características	Odds Ratio	p	IC 95%
Femenino	1.38	1.40	0.87-2.19
Edad <1 año (referencia)			
Edad 1-5 años	0.34	0.017	0.14-0.82
Edad 5-10 años	0.50	0.10	0.22-1.14
Edad >10 años	1.37	0.90	0.68-2.74
Ola 1 (referencia)			
Ola 2	0.98	0.96	0.51-1.87
Ola 3	0.24	0.001	0.10-0.56
Ola 4	0.65	0.18	0.35-1.21
Ola 5	0.26	0.020	0.08-0.81
Ola 6	0.51	0.24	0.17-1.55
Enfermedades cardiovascular	0.22	0.004	0.08-0.61
Enfermedad pulmonar	8.09	0.000	3.4-18.7
Enfermedad neuromuscular	0.52	0.19	0.19-1.39
Neoplasias	0.22	0.000	0.1-0.48

Tabla 4. Factores asociados a ventilación mecánica en niños con COVID-19

Características	Odds Ratio	p	IC 95%
Femenino	1.46	0.03	1.03-2.08
Edad <1 año (referencia)			
Edad 1-5 años	0.61	0.119	0.33-1.13
Edad 5-10 años	0.47	0.019	0.25-0.88
Edad >10 años	0.97	0.926	0.56-1.68
Enfermedades cardiovascular			
Enfermedad pulmonar	0.22	0.016	0.065-0.75
Enfermedad neuromuscular	0.18	0.002	0.065-0.53
Neoplasias	0.22	0.000	0.36-1.14
Ola 1 (referencia)			
Ola 2	0.86	0.611	0.5-1.39
Ola 3	0.64	0.010	0.37-1.09
Ola 4	0.41	0.002	0.24-0.72
Ola 5	0.47	0.07	0.21-1.06
Ola 6	0.57	0.18	0.25-1.31

Tabla 5. Factores asociados a ingreso a UTIP en niños con COVID-19

Defunción	Odds Ratio	p	IC 95%
Masculino (referencia)			
Femenino	0.70	0.45	0.28-1.73
Edad <1 año (referencia)			
Edad 1-5 años	0.22	0.08	0.04-1.19
Edad al diagnóstico (5-10 años)	1.19	0.78	0.33-4.3
Edad >10 años	0.48	0.306	0.11-1.9
Enfermedades cardiovascular			
Enfermedad pulmonar	27.2	0.000	9.7-76.4
Enfermedad neuromuscular	0.96	0.96	0.18-5.04
Neoplasias	1.4	0.47	0.50-4.3
Ola 1 (referencia)			
Ola 2	0.21	0.041	0.50-0.94
Ola 3	0.26	0.05	0.06-1.04
Ola 4	0.30	0.044	0.09-0.96
Ola 5	0.39	0.296	0.07-2.23
Ola 6	0.21	0.184	0.02-2.09

Tabla 6. Factores asociados a defunción en niños con COVID-19

11. DISCUSIÓN

La aparición de distintas variantes del SARS COV2 desde el inicio de la pandemia, ha dado como resultado cambios en las características clínicas, y en los indicadores de mortalidad, riesgo de hospitalización y el ingreso en unidades de cuidados intensivos, planteando un importante impacto en la salud pública. Las diferencias de gravedad entre las variantes en los niños siguen siendo poco conocidas. Hasta la fecha existen pocos estudios que describen los efectos clínicos de las variantes del SARS COV2 en niños. La variante de Omicron (B.1.1.529) se hizo predominante en los Estados Unidos a finales de diciembre de 2021, lo que llevó a un aumento sustancial de los casos de COVID-19 y las visitas a consulta de urgencias y hospitalizaciones asociadas a COVID-19, sin embargo la gravedad de la enfermedad parece ser menor en comparación con los períodos anteriores.

La tasa de mutación del SARS COV2 aún no está clara. Shen et al (42) encontró una variación genética del SARS-CoV-2 en ciertos pacientes infectados, lo que indica una rápida evolución viral. Sin embargo, se predice que las mutaciones promoverán un aumento de la contagiosidad en lugar de la gravedad.

Así mismo estos cambios en el comportamiento biológico y clínico del virus pueden afectar su transmisibilidad, patogenicidad y su respuesta inmune, pudiendo disminuir la eficacia en la respuesta de neutralización por anticuerpos terapéuticos, por vacunas o generados de forma natural después de una infección.

En nuestro estudio, la tasa de positividad más alta para el SARS COV2 se produjo durante la cuarta ola correspondiente al periodo de circulación de la variante Omicron, similar a los hallazgos de los informes nacionales y apoya la alta transmisibilidad de esta variante y subvariantes.

Otro enfoque a considerar es la evasión inmune con cada variante. Un estudio in vitro ha demostrado que la sustitución E484K, que se encuentra en las variantes Beta

y Gamma, es responsable de la fuga inmune del suero convaleciente o de los anticuerpos inducidos por la vacuna (44). También se ha informado de un alto grado de escape inmune para la variante Omicron, asociado con una mutación en el gen T478K (43), afectando la neutralización de anticuerpos, reflejado en una mayor infectividad y una menor eficacia de la vacuna que la variante delta y un mayor riesgo de reinfección.

Durante el periodo de estudio se autorizó la inmunización a niños mayores de 12 años en 2021 y posteriormente a niños de 5 a 12 años, por lo que podemos considerar en lo general una población con baja cobertura de vacunación, aunque no se contaron con datos del estado de vacunación durante las últimas olas y es una variable que pudiera impactar en el desenlace menos grave de estas últimas olas.

Los datos de este estudio sugirieron que las diferentes variantes del SARS COV2 están asociadas con un aumento en la transmisibilidad, y el riesgo de hospitalización. Al clasificar de acuerdo a la gravedad, la mayoría presentó enfermedad leve/moderada similar a lo reportado en la literatura. Durante el periodo de Omicron (quinta y sexta ola) se observaron menor frecuencia en los ingresos a UTIP en comparación con las primeras olas. En cuanto a las comorbilidades los pacientes con enfermedad neuromuscular se mostraron con menor probabilidad de ingreso a UTIP, sin embargo estos datos pudieran corresponder a la prioridad de ingreso de estos pacientes. Durante la tercera y la quinta ola se observó menor riesgo de ventilación mecánica. Los pacientes con menor probabilidad de intubación fueron los que tenían alguna enfermedad cardiovascular. Para mortalidad los pacientes con mayor riesgo fueron con enfermedad pulmonar sin embargo pudiera deberse a otra comorbilidad subyacente. Durante la quinta y la sexta ola correspondientes a las infecciones por Omicron se reportaron 3 muertes, sin embargo 2 de ellos tenían múltiples afecciones crónicas, por lo que no se asociaron directamente con COVID-19, resaltando que para el riesgo de gravedad las comorbilidades siguen siendo determinantes de importancia.

Los resultados fueron similares a los hallazgos reportados en los estudios realizados en adultos sobre las evaluaciones clínicas y riesgo de hospitalización de la variante Omicron en Sudáfrica, Inglaterra, Escocia, California y Texas, donde no se asoció la variante de Omicron con aumento en indicadores de muerte ni gravedad de enfermedad en comparación con aquellos infectado por Delta.

Se requiere de una mayor investigación sobre la rápida propagación de las variantes del SARS-CoV-2 para determinar el rol en el aumento de casos pediátricos y hospitalizaciones, así como mejorar las estrategias de prevención recomendadas para prevenir infecciones, enfermedades graves o muertes por COVID-19.

12. CONCLUSION

La aparición de la variante Omicron ha dado lugar a un rápido aumento de los casos de COVID-19 en niños, con altas tasas de transmisión, así mismo la susceptibilidad de los niños a las diferentes variantes del SARS COV2 en especial Omicron tienen un impacto en la exposición y riesgo de gravedad, por lo que es fundamental que se reconsidere la política de vacunación en México y ampliarla a niños desde los 6 meses de edad, dado que la baja circulación de SARS-CoV2 en este momento ocasionara un incremento de los susceptibles y por consiguiente si surge un nuevo brote se corre el riesgo de tener un mayor número de casos y desenlaces graves entre los niños no vacunados ni expuestos

13. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	Nov	Dic	Ene	Feb	Marzo	Abril	May	Junio
Búsqueda bibliográfica	X							
Marco teórico-Antecedentes	X							
Marco teórico-Planteamiento del problema	X							
Marco teórico-Justificación y objetivos	X							
Marco y métodos, análisis estadístico		X						
Procesamiento de información			X	X	X			
Análisis de la información						X	X	
Presentación de la tesis								X

14. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Cheng, S. C., Chang, Y. C., Fan Chiang, Y. L., Chien, Y. C., Cheng, M., Yang, C. H., Huang, C. H., & Hsu, Y. N. (2020). Primer caso de neumonía por coronavirus 2019 (COVID-19) en Taiwán. *Revista de la Asociación Médica de Formosa = Taiwán yi zhi*, 119(3), 747-751.
2. Cojocaru, C., Cojocaru, E., Turcanu, A. M., & Zaharia, D. C. (2022). Clinical challenges of SARS-CoV-2 variants (Review). *Experimental and therapeutic medicine*, 23(6), 416.
3. Loza, A., Wong-Chew, R. M., Jiménez-Corona, M. E., Zárate, S., López, S., Ciria, R., Palomares, D., García-López, R., Iša, P., Taboada, B., Rosales, M., Boukadida, C., Herrera-Estrella, A., Mojica, N. S., Rivera-Gutierrez, X., Muñoz-Medina, J. E., Salas-Lais, A. G., Sanchez-Flores, A., Vazquez-Perez, J. A., Arias, C. F., ... Gutiérrez-Ríos, R. M. (2023). Two-year follow-up of the COVID-19 pandemic in Mexico. *Frontiers in public health*, 10, 1050673.
4. Dhama, K., Khan, S., Tiwari, R., Sircar, S., Bhat, S., Malik, Y. S., Singh, K. P., Chaicumpa, W., Bonilla-Aldana, D. K., & Rodriguez-Morales, A. J. (2020). Coronavirus Disease 2019-COVID-19. *Clinical microbiology reviews*, 33(4), e00028-20.
5. Zimmermann, P., & Curtis, N. (2020). Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *The Pediatric infectious disease journal*, 39(5), 355–368.
6. Fehr, A. R., & Perlman, S. (2015). Coronavirus: una visión general de su replicación y patogénesis. *Métodos en biología molecular (Clifton, N.J.)*, 1282, 1-23.
7. Jin, Y., Yang, H., Ji, W., Wu, W., Chen, S., Zhang, W., & Duan, G. (2020). Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*, 12(4), 372.
8. Yang, L., Zhong, J., Wang, W., Zhou, F., Tong, Z., Zheng, Y., & Chen, X. (2023). Clinical features of Omicron variant infection in 445 patients with coronavirus 19 disease. *Annals of Saudi medicine*, 43(3), 161–165.
9. Koupaei, M., Mohamadi, M. H., Yashmi, I., Shahabi, A. H., Shabani, A. H., Heidary, M., & Khoshnood, S. (2022). Clinical manifestations, treatment options, and comorbidities in COVID-19 relapse patients: A systematic review. *Journal of clinical laboratory analysis*, 36(5), e24402.
10. Tang, F., Luo, W., Wang, X., Li, H., Mei, H., Shao, J., & Song, Q. (2021). Clinical features and follow-up of pediatric patients hospitalized for COVID-19. *Pediatric pulmonology*, 56(7), 1967–1975.
11. Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, Ferrari ME, Pusiol A, Nocerino A, et al. SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. Vol. 179, *European Journal of Pediatrics*. Springer; 2020. p. 1029–46.
12. Irfan O, Muttalib F, Tang K, Jiang L, Lassi ZS, Bhutta Z. Clinical characteristics, treatment and outcomes of paediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Vol. 106, *Archives of Disease in Childhood*. BMJ Publishing Group; 2021. p. 440–8.
13. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. Vol. 323, *JAMA* -

- Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2020. p. 1239–42.
14. Sahin, A., Karadag-Oncel, E., Buyuksen, O., Ekemen-Keles, Y., Ustundag, G., Elvan-Tuz, A., Tasar, S., Didinmez-Taskirdi, E., Baykan, M., Kara-Aksay, A., Yilmaz, N., Olgac-Dundar, N., & Yilmaz, D. (2023). The diversity in the clinical features of children hospitalized with COVID-19 during the nonvariant, Alpha (B.1.1.7), Delta (B.1.617.2), and Omicron (B.1.1.529) variant periods of SARS CoV-2: Caution for neurological symptoms in Omicron variant. *Journal of medical virology*, 95(3), e28628.
 15. Quintero, A. M., Eisner, M., Sayegh, R., Wright, T., Ramilo, O., Leber, A. L., Wang, H., & Mejias, A. (2022). Differences in SARS-CoV-2 Clinical Manifestations and Disease Severity in Children and Adolescents by Infecting Variant. *Emerging infectious diseases*, 28(11), 2270–2280.
 16. Tsabouri S, Makis A, Kosmeri C, Siomou E. Risk Factors for Severity in Children with Coronavirus Disease 2019: A Comprehensive Literature Review. Vol. 68, *Pediatric Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2021. p. 321–38.
 17. Zachariah P, Johnson CL, Halabi KC, Ahn D, Sen AI, Fischer A, et al. Epidemiology, Clinical Features, and Disease Severity in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Children's Hospital in New York City, New York. *JAMA Pediatrics*. 2020 Oct 1;174(10).
 18. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian Journal of Pediatrics*. 2020;87(April):281–6.
 19. Cui X, Zhao Z, Zhang T, Guo W, Guo W, Zheng J, et al. A systematic review and meta-analysis of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Journal of Medical Virology*. 2021 Feb 1;93(2):1057–69.
 20. Chan-Yeung epidemiologyM, Xu R, Chan-Yeung M, Chan-yeung M. SARS: epidemiology [Internet]. Vol. 8, Article SARS. 2003. Available from: <http://www.who.int/csr/sars/>
 21. Ramadan N, Shaib H. Review Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): A review [Internet]. 2019. Available from: www.germs.ro
 22. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). Vol. 87, *Indian Journal of Pediatrics*. Springer; 2020. p. 281–6.
 23. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020 [Internet]. [cited 2021 Jun 1]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
 24. Cita sugerida: Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud [Internet]. Available from: <https://bit.ly/3kDwe33>
 25. Coronavirus – gob.mx [Internet]. [cited 2021 Jun 8]. Available from: <https://coronavirus.gob.mx/>
 26. CDC COVID Data Tracker [Internet]. [cited 2021 Jun 1]. Available from: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#demographics>
 27. Olivar-López V, Leyva-Barrera A, López-Martínez B, Parra-Ortega I, Márquez-González H. Clinical risk profile associated with SARS-CoV-2 infection and complications in the emergency area of a pediatric COVID-19 center. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. 2020;77(5):221–7.

28. Leidman E, Lindsey ;, Duca M, Omura JD, Proia K, Stephens JW, et al. COVID-19 Trends Among Persons Aged 0–24 Years — United States, March 1–December 12, 2020 [Internet]. Available from: <https://www.mchdata.com/covid19/>
29. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, Lanaspá M, Lancella L, Calò Carducci FI, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *The Lancet Child and Adolescent Health*. 2020 Sep 1;4(9):653–61.
30. Poletti P, Tirani M, Cereda D, Trentini F, Guzzetta G, Sabatino G, et al. Association of Age with Likelihood of Developing Symptoms and Critical Disease among Close Contacts Exposed to Patients with Confirmed SARS-CoV-2 Infection in Italy. *JAMA Network Open*. 2021 Mar 10;4(3).
31. Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults. Vol. 323, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020. p. 2427–9.
32. Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, Riggs BJ, Ross CE, McKiernan CA, et al. Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian pediatric intensive care units. *JAMA Pediatrics*. 2020 Sep 1;174(9):868–73.
33. Sakurai A, Sasaki T, Kato S, Hayashi M, Tsuzuki S, Ishihara T, et al. Natural History of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *New England Journal of Medicine*. 2020 Aug 27;383(9):885–6.
34. Laris-González A, Áviles- Robles MJ, Domínguez-Barrera C, Parra-Ortega I, et al. Influenza versus COVID-19: Comparison of clinical characteristics and outcomes in pediatric patients in Mexico City. *Front. Pediatr*. 2021 May 31;174(9):868–73.
35. Poline J, Gaschignard J, Leblanc C, Madhi F, Foucaud E, Nattes E, et al. Systematic Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Screening at Hospital Admission in Children: A French Prospective Multicenter Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 Jul 25;
36. Milani GP, Bottino I, Rocchi A, Marchisio P, Elli S, Agostoni C, et al. Frequency of Children vs Adults Carrying Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Asymptotically. Vol. 175, *JAMA Pediatrics*. American Medical Association; 2021. p. 193–4.
37. Ouldali N, Yang DD, Madhi F, Levy M, Gaschignard J, Craiu I, et al. Factors Associated With Severe SARS-CoV-2 Infection [Internet]. Available from: <http://www.santepubliquefrance.fr>
38. Bailey LC, Razzaghi H, Burrows EK, Bunnell HT, Camacho PEF, Christakis DA, et al. Assessment of 135794 Pediatric Patients Tested for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 across the United States. *JAMA Pediatrics*. 2021 Feb 1;175(2):176–84.
39. Bellino S, Punzo O, Rota MC, del Manso M, Urdiales AM, Andrianou X, et al. COVID-19 Disease Severity Risk Factors for Pediatric Patients in Italy. *Pediatrics*. 2020 Oct 1;146(4).
40. Newman AM, Jhaveri R, Patel AB, Tan TQ, Toia JM, Arshad M. Trisomy 21 and Coronavirus Disease 2019 in Pediatric Patients. *Journal of Pediatrics*. 2021 Jan 1;228:294–6.

41. Dong Y, Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. Vol. 145, Pediatrics. American Academy of Pediatrics; 2020.
42. Shen Z, Xiao Y, Kang L, Ma W, Shi L, Zhang L, Zhou Z, Yang J, Zhong J, Yang D, et al. Genomic diversity of severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 in patients with coronavirus disease 2019. Clin Infect Dis. 2020;71:713–720.
43. Mlcochova P, Kemp SA, Dhar MS, Papa G, Meng B, Ferreira IATM, Datir R, Collier DA, Albecka A, Singh S, et al. SARS-CoV-2 B.1.617.2 Delta variant replication and immune evasion. Nature. 2021;599:114–119.
44. Weisblum Y, Schmidt F, Zhang F, DaSilva J, Poston D, Lorenzi JC, Muecksch F, Rutkowska M, Hoffmann HH, Michailidis E, et al. Escape from neutralizing antibodies by SARS-CoV-2 spike protein variants. Elife. 2020;9(e61312)
45. WHO, Genomic sequencing of SARS-CoV-2: a guide to implementation for maximum impact on public health. 2021

15. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La limitación de nuestro estudio es que no se realizaron detección de variantes mediante mutaciones, solo se realizó la asociación entre la temporalidad de las diferentes olas.

La población de estudio corresponde en su mayoría a pacientes con comorbilidades y afecciones subyacentes que podrían tener mayor riesgo de resultados graves.

16. ANEXOS



Hospital Infantil de México Federico Gómez
 Instituto Nacional de Salud
 Subdirección de Servicios Auxiliares de Diagnóstico
 Departamento del Laboratorio Clínico



Estudio epidemiológico de caso sospechoso de enfermedad respiratoria viral

Nombre de la unidad:

Fecha de notificación en plataforma: / / Folio plataforma:

Apellido Paterno: Apellido Materno: Nombre (s):

Fecha de Nacimiento: Día: Mes: Año: CURP:

Sexo: Hombre: ¿Está embarazada? Si No Meses de embarazo: Se encuentra en periodo de puerperio Si No Días de puerperio

Nacionalidad: Mexicana: Extranjera: ¿Es migrante? Si No País de nacionalidad: País de origen:

Países en tránsito en los últimos tres meses: 1 2 3 Otro: Fecha de ingreso a México:

País de nacimiento: Entidad federativa de nacimiento:

Entidad de Residencia: Municipio de residencia:

Localidad:

Calle: Número:

Entre qué calles: y

Colonia: C.P.: Teléfono:

¿Se reconoce cómo indígena? Si No ¿Habla alguna lengua indígena? Si No

Ocupación:

¿Pertenece a alguna institución educativa?

Servicio de ingreso: Tipo de 1=Ambulatorio 2=Hospitalizado Infectología Área COVID UCIN Urgencias Medicina Interna

Fecha de ingreso a la unidad: / / Fecha de inicio de síntomas: / /

A partir de la fecha de inicio de síntomas:

¿Tiene o ha tenido alguno de los siguientes signos y síntomas?

	Si	No
Inicio súbito de los síntomas		
Fiebre		
Tos		
Cefalea		
Disnea		
Irritabilidad		
Dolor torácico		
Escalofríos		
Odinofagia		
Mialgias		
Artralgias		
Anosmia		
Disgeusia		
Rinorrea		
Conjuntivitis		
Otros síntomas		
Ataque al estado general		
Diarrea		
Polipnea		
Dolor Abdominal		
Vómito		
Cianosis		

Co-morbilidad

	Si	No
Diabetes		
EPOC		
Asma		
Inmunosupresión		
Hipertensión		
VIH/SIDA		
Enfermedad cardiovascular		
Obesidad		
Insuficiencia renal crónica		
Tabaquismo		
Otros		

Especifique otros:

Diagnóstico probable: 1=Enfermedad tipo influenza (ETI) 2=Infección respiratoria aguda grave (IRAG)

*ETI es considerada como Enfermedad respiratoria leve