



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARÍA DE SALUD
SUBSECRETARÍA DE PREVENCIÓN Y PROMOCIÓN DE LA SALUD
DIRECCIÓN GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA
PROGRAMA DE RESIDENCIA MÉDICA EN EPIDEMIOLOGÍA**

TESIS

**Caracterización Clínica Epidemiológica de la Enfermedad Viral Respiratoria
por SARS-CoV-2 y otros Virus, en un Hospital de la Ciudad de México;
Febrero-septiembre 2020: Serie de casos.**

ESPECIALIDAD EPIDEMIOLOGÍA

PRESENTA

Dr. Sergio Badiola Barragán

ASESORAS

Dra. Lucia Álvarez-Hernández

Dra. Evangelina González Figueroa

Ciudad de México, 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Biblioteca Central

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM



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.

Tabla de contenido

RESUMEN:	3
INTRODUCCIÓN:	4
ANTECEDENTES:	7
ETIOLOGÍA:	10
ANATOMÍA PLATOLÓGICA:	10
INMUNOLOGÍA:	11
VÍA DE TRANSMISIÓN:.....	12
MANIFESTACIONES CLÍNICAS:.....	13
DIAGNÓSTICO:	14
TRATAMIENTO:	15
PREVENCIÓN:	15
VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA:	15
COVID-19 Y POBLACIÓN PEDIÁTRICA:	17
JUSTIFICACIÓN:	18
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:	19
OBJETIVO GENERAL:	20
OBJETIVOS	20
• MATERIAL Y MÉTODO:	20
Criterios de inclusión	20
Criterios de exclusión	21
• DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES:	21
ANÁLISIS ESTADÍSTICO:	24
ASPECTOS ÉTICOS:	24
RESULTADOS:	25
DISCUSIÓN:	28
LIMITACIONES DEL ESTUDIO:	31
CONCLUSIONES:	31
ANEXOS	32
Glosario	32
REFERENCIAS:	40

RESUMEN:

Caracterización Clínica Epidemiológica de la Enfermedad Viral Respiratoria por SARS-CoV-2 y otros Virus, En un Hospital Pediátrico de la Ciudad de México; Febrero-Septiembre 2020: Serie de casos. Badiola-Barragán Sergio¹, Álvarez-Hernández Lucía², González-Figueroa Evangelina³. ¹Especialidad de Epidemiología Aplicada. Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud, ²Hospital Pediátrico La Villa, Secretaría de Salud, Ciudad de México ³ Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Hospital General Regional 1, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Introducción: A partir del primero de diciembre del 2019 en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei en China, se identificaron 41 casos de neumonía de origen desconocido. Las investigaciones durante el brote identificaron que la mayoría de los casos, concurrieron en el mercado local de pescados y animales silvestres el mes previo a desarrollar el cuadro neumónico.

Objetivo: Caracterizar el perfil clínico epidemiológico de los casos pediátricos con enfermedad viral respiratoria grave, ingresados en el Hospital Pediátrico “La Villa” de la Ciudad de México atendidos a partir del primero de febrero hasta el 31 de septiembre del 2020.

Material y método: Se realizó un estudio serie de casos de pacientes pediátricos ingresados con Enfermedad Viral respiratoria y/o Caso de Infección Respiratoria Aguda Grave, del primero de febrero hasta el 31 de septiembre del 2020, en el Hospital Pediátrico “La Villa”. Se incluyeron pacientes menores de 18 años, con Enfermedad Viral Respiratoria y/o Caso de Infección Respiratoria Aguda Grave que contaran con aislamiento viral con prueba confirmatoria (PCR). Se excluyeron a casos con diagnóstico de Infección respiratoria de etiología bacteriana, al igual que casos de Enfermedad Respiratoria Viral sin toma de muestra, rechazada o negativo. Se eliminaron aquellos expedientes sin datos o incompletos. Se obtuvieron frecuencias simples, tablas, gráficos y proporciones, así como diferencia de medianas a través de la prueba estadística U Mann Whitney, valor alfa al 0.05%.

Resultados: Del total de casos (80), la edad mínima fue desde un día hasta 17 años, el promedio de edad fue de 6 años (DE=5.8) la mediana fue de 4 años (RI=11) años. Por sexo, la mediana de edad fue mayor en las mujeres con respecto a los hombres (5 vs 4 años) aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Por sexo predominaron los hombres (55%) con una razón hombre: mujer de 5:4. Por grupo de edad, la mayoría fueron menores de un año, tanto en hombres como en mujeres (36% Vs 30.4% respectivamente). Para los otros virus, también predominó en los menores de un año con un 41.7%, por sexo la mayor proporción fue en hombres para éste mismo grupo de edad. En el 58.3% de otros virus tuvieron tos VS el 27.9% de los de COVID. En ambos grupos tuvieron igual proporción de disnea, aunque fue mayor irritabilidad, diarrea, escalofríos, ataque al estado general, rinorrea, polipnea. En ambos grupos la fiebre fue muy frecuente, de otros virus fue del 83.3% VS el 58.8% de COVID-19. El número de días del inicio de síntomas fue de 3 en mujeres VS 2 en hombres. En cuanto a la estancia hospitalaria, también las mujeres presentaron una mediana de 20 días RI=27, y los hombres de 12 días. Con respecto a las diferencias por edad entre los casos positivos al SARS-CoV-2 y los que fue debida a otros virus, hay una diferencia en la mediana (6 años Vs 2.5) y en el promedio de la edad (7 Vs 3 años). El tiempo del inicio de síntomas y toma de muestra fue mayor en los de COVID-19 (4 Vs 3 días) y su mediana de (3 Vs 2 días). En cuanto al tiempo de estancia hospitalaria, en promedio estuvieron más tiempo los de la COVID-19 (8 Vs 6 días), dado que tuvieron más días estancia (32 días) los primeros, la mediana de tiempo fue igual, por lo que no hubo diferencias. Con relación al número de síntomas presentados, en promedio y la mediana de edad también fue mayor en los que enfermaron por otros virus, que en los de la COVID-19 respectivamente promedio (7 Vs 10) y media (6 Vs 9), esta diferencia no fue significativa.

El antecedente de comorbilidades fue solo presente en casos por la COVID-19, de los cuales el 10.3% presentó obesidad. El 75% de los casos con aislamiento para otros virus se manejo con algún antibiótico, mientras que para los aislamientos con SARS-CoV-2 fue del 39%. Para los antiinflamatorios no esteroideos, la mayor proporción de casos tratados con ellos, fue en los casos con SARS-CoV-2, (38% vs 8.3%).

El uso de esteroides solo se consideró en los casos con SARS-CoV-2, con una proporción del 1.5%. El oxígeno suplementario se utilizó en un 71% para los casos con la COVID-19 vs 67% en otros virus. En total se intubaron 12 niños, 11 con COVID-19, y sólo uno de otros virus. El promedio de edad de los primeros fue de 7 años (DE=6), con un mínimo de 3 días a 17 años, la mediana de edad fue de 6 años (RI=12 años). La Ventilación Mecánica Asistida, fue el sistema de administración más utilizado, con el 16.2%, de éstos, la mayor proporción de casos con más días de uso fueron del sexo femenino con una mediana de 18 días vs 10 días. La letalidad de los pacientes ventilados fue del 75%, con una razón de letalidad relacionada a la ventilación mecánica de 1:7. Para los casos infectados a SARS-CoV-2, el 82% y el 90% de aislamientos a otros virus, presentaron mejoría. El 14% (9), de los casos con SARS-CoV-2, fallecieron, así también el 11.1% de casos (1), con otros aislamientos virales, teniendo así una letalidad global del 12.5% y una letalidad hospitalaria del 24%.

Conclusiones: La proporción más elevada de casos se concentró en los pacientes con la COVID-19, centrándose en menores de un año, y como una comorbilidad presente la obesidad. El tiempo promedio de uso de ventilación mecánica fue mucho mayor al reportado en series de casos previas. La letalidad en este caso, pudiera condicionar otras circunstancias como infecciones intrahospitalarias o deficiencias en los manejos médicos que pudieran ser evaluados de forma retrospectiva para analizar de mejor forma la presentación de este evento, al igual que podría estar subestimada debido a aquellos casos que no tuvieron muestras y por ende no se incluyeron en el estudio.

Palabras clave: SARS-CoV-2, Covid-19, virus respiratorios, coronavirus, Influenza, población pediátrica,

INTRODUCCIÓN:

A partir del primero de diciembre del 2019, en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei en China, se identificaron 41 casos de neumonía de origen desconocido. Las investigaciones durante el brote identificaron que la mayoría de los casos, concurrieron en el mercado local de pescados y animales silvestres el mes previo a desarrollar el cuadro neumónico ^{1,2}.

Para mediados de diciembre, la Comisión de Salud Municipal de Wuhan reportó a la Organización Mundial de la Salud (OMS), sobre la ocurrencia de estos casos y para principios del mes de enero, científicos de China lograron identificar genéticamente un nuevo tipo de Coronavirus, el cual inicialmente fue nombrado como nCoV-2019, agente etiológico identificado dentro de la casuística de pacientes con neumonía aislados en la ciudad de Wuhan. A principio del mes de febrero la Comisión Nacional de Salud de China, nombró temporalmente a la enfermedad como Neumonía por el nuevo Coronavirus y días después la Comisión Internacional de Taxonomía de Virus, definió al nuevo coronavirus como SARS-CoV-2 y oficialmente la OMS nombró al padecimiento como COVID-19 ².

El SARS-CoV-2 parece transmitirse de forma efectiva tras el contacto directo con los portadores al hablar, toser o estornudar a través de gotas de alta velocidad o gotículas. Así mismo, se ha propuesto que es posible contraer la infección por contacto con superficies contaminadas. ^{3,4}

Por esta razón, las estrategias de mitigación y contención de la enfermedad se basan primero en evitar la exposición directa o indirecta, y una vez establecida la enfermedad en la población identificación de casos, aislamiento y estudio de contactos ³.

A pesar de la instauración de las medidas, la COVID-19, ha dejado una casuística de morbilidad y mortalidad importante. Datos de la Organización Mundial de la Salud, plasmados en el reporte semanal de situación por COVID-19, hasta el 07 de febrero, reporta un total acumulado de 105, 429 382 casos confirmados por COVID-19, con 3, 153 426 nuevos casos en los últimos 7 días, así como 2, 302 614 defunciones acumuladas, de las cuales 88, 369 son defunciones recientes, contando con una tasa de letalidad del 2.2%. Para la región de las Américas, se reporta un total de 47, 276 977 casos acumulados ⁴.

En México el primer caso detectado de COVID-19 se presentó el 27 de febrero, fecha que enmarca la presentación de esta enfermedad en territorio nacional y que hasta el 09 de febrero del presente año, se han confirmado 1, 946 751 casos, de los cuales 433, 834 son considerados como sospechosos, por parte de la distribución espacial por entidad federativa, la Ciudad de México registra la mayor proporción de casos acumulados del país (506748), de todos los casos registrados por entidad de residencia ⁵.

La COVID-19 se ha caracterizado por manifestar una constelación sindrómica que se mimetiza con otras enfermedades causadas por virus, como es el caso de los virus tipo Influenza, estos incluyen síntomas inespecíficos como fiebre, dolor articular y astenia; y con predominio de sintomatología que afecta principalmente al sistema respiratorio aunque pueden presentarse en otros sistemas. Esta situación representa un reto para el diagnóstico ya que solo permite generar una definición operacional para la búsqueda intencionada de pacientes sospechosos, a fin de establecer un diagnóstico definitivo, al identificar el agente en muestras de estos pacientes, identificarlos como casos confirmados y aislarlos para contener la propagación.⁵

Desde los primeros reportes de COVID-19, se observó que la presentación clínica era predominantemente en tracto respiratorio alto (tos [60%-80%], dificultad para respirar [53%-80%], rinorrea [7%]), asociado a fiebre (70%-90%), fatiga (38%), mialgias (15%-44%) y cefalea (25%) lo que permitió desde un inicio construir la definición de caso sospechoso y poder realizar las acciones de búsqueda intencionada de casos sujetos a vigilancia, para así contenerlos y evitar la propagación de la enfermedad, pero con el paso del tiempo y la investigación de la fisiopatología se ha podido observar que no todos los pacientes presentan los tres datos que se consideraron como cardinales de esta enfermedad, como lo son; fiebre, tos y dificultad respiratoria.

Otras complicaciones que se han estudiado en estos pacientes son neumonía (75%), Síndrome de Distrés Respiratorio (15%), falla hepática (19%), isquemia y lesión cardíaca (7%17%), falla cardíaca aguda, alteraciones del ritmo cardíaco y miocarditis (10.25%), falla renal (9%), alteraciones neurológicas, como deterioro de la conciencia (8%), enfermedad cerebro vascular aguda (3%) y por último shock y falla multiorgánica con el 6% de presentación.

En algunos casos extremos se han presentado complicaciones raras, como la tormenta de citosinas y el síndrome de activación de macrófagos.⁶⁻⁸ .

En cuanto a las poblaciones pediátricas estudiadas hasta el momento, que comprende a los menores de 15 años el panorama epidemiológico es más turbio, ya que por sus características en estas etapas de la vida es sabido que existe una mayor vulnerabilidad ante todo tipo de patógenos por lo que presentan una gran morbilidad; sin embargo, las respuestas de recuperación a los mismos son excepcionales, esto demostrado por la bajísima tasa de mortalidad. En el contexto concreto de la COVID-19 desde los primeros reportes de China se cumple con este comportamiento esperado en la mayor parte de la población pediátrica que ha contraído la infección. Sin embargo, esta tampoco está exenta de presentar sus respectivas peculiaridades clínicas.

Se ha reportado que en la población de lactancia y de preescolares, es excepcional que se cumpla con la definición operacional de los adultos, donde resalta la presencia de síntomas como irritabilidad e inapetencia llegando a predominar en algunos casos la presencia de síntomas gastrointestinales, aunque la presencia de fiebre es más persistente que en la población adultos⁹. Cabe resaltar que en esta población los casos reportados que presentaron complicaciones que son excepcionales, incluso cursaron asintomáticos o con síntomas leves antes de presentar las complicaciones. Sin embargo, mostraron alteraciones consistentes en estudios de laboratorio, de las cuales resaltan que inician con leucopenia y predominio de linfocitos y mononucleares, plaquetopenia con tiempos de coagulación alterados, y altos títulos de enzimas pro inflamatorias como proteína C reactiva, IL-6, TNF- α , entre otras³¹⁻³³, que refuerzan la teoría de un rebote de la respuesta inmune en respuesta a la inmunosupresión ocasionada por el SARS-CoV2 en sus fases iniciales. Esto se atribuye que sería responsable de las manifestaciones tardías reportadas en la población pediátrica donde es más común encontrar el Exantema tipo Enfermedad de Kawasaki (KD) o la Púrpura Trombocitopénica (PPT), y en los casos más graves inestabilidad hemodinámica con falla orgánica múltiple, aún falta estudiar si esta se debe a alteraciones de origen cardiopulmonar, ya que en muy pocos casos graves que requirieron cuidado intensivo se logró consolidar el cuadro neumónico observado en los adultos, y recientemente se han reportado alteraciones renales que podrían contribuir a la inestabilidad hemodinámica^{53,54,55}.

El estándar de oro para el diagnóstico de la COVID-19 se fundamenta en el uso de métodos moleculares para la identificación del virus SARS-CoV-2, esto mediante el uso de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de muestras biológicas obtenidas de exudados nasofaríngeos, faríngeos o lavados bronco-alveolares, a fin de recolectar células epiteliales infectadas por el virus SARS-CoV-2, método que

estima una sensibilidad del 33% en la prueba si se recolecta la muestra 4 días después de la exposición del caso, 62% si se toma el día que iniciaron los síntomas y 80%^{41, 42}. La metodología de diagnóstico está sujeta a presentar falsos negativos, por lo que siempre deberá considerarse los hallazgos clínicos, de laboratorio y de imagen para presentar una sospecha diagnóstica de COVID-19, sin olvidar el contexto epidemiológico de los casos, este último método tiene la suficiente sensibilidad para dar un diagnóstico confiable ¹²⁻¹⁴. Es por ello necesario contar con investigación clínico-epidemiológica, que describa las distintas características encontradas en los casos, junto con el componente de vigilancia por laboratorio y con ello brindar evidencia del comportamiento de la enfermedad respiratoria viral dentro del contexto de la pandemia por COVID-19 en pacientes poblaciones particulares como lo son los pacientes pediátricos¹⁵.

ANTECEDENTES:

Desde el siglo pasado los coronavirus han sido una familia viral que ha dejado claro su existencia y consistente aparición en distintas especies, siendo evidente a través de brotes desde los años 60's, cuando en humanos se identificó al primero de ellos, asociado a un cuadro respiratorio similar a una enfermedad gripal, denominado Coronavirus Humano 229E (HCoV229E)⁷. A partir de ese año, investigadores como es el caso del grupo del Dr. Tyrell, se cuestionaron sobre este tipo de virus en distintos animales, por lo que estudiaron diferentes "trazas" de material genético aislado en animales que padecieron enfermedades como hepatitis en ratones, bronquitis en cerdos, así como virus causales de gastroenteritis en gansos, los cuales a través de la observación con el microscopio electrónico, se determinó su similitud morfológica, dando pie a la familia denominada CORONAVIRIDAE, denominado de esta forma por la presencia de una corona en la superficie del virus^{8,9}. Hasta ese momento y en años posteriores, los Coronavirus eran los virus causantes de cuadros infecciosos leves a moderados en poblaciones humanas, aunque en niños, así como en adultos mayores de 65 años, se presentaban cuadros de mayor severidad¹⁰.

Al pasar los años, este grupo de investigadores observaron la aparición acelerada de distintos tipos de coronavirus, encontrados en diferentes animales como gatos, perros, ratones, pollos y otras especies en los cuales los coronavirus no solo se encontraban en las células del tracto respiratorio, sino también en células hepáticas, gastrointestinales o del sistema nervioso central¹¹, lo que dejaba ver claramente el entrecruzamiento interespecies del virus, concepto que no se conocía a profundidad en ese momento y que en algún momento pudieran ser patógenos de interés epidemiológico.

En el año 2002 a mediados del mes de noviembre y principio de diciembre, dentro de la provincia de Guangdong se detectaron casos de neumonía, clasificada como "atípica", los cuales contaban con el antecedente de haber estado en un mercado donde se comercializaban animales vivos y muertos¹².

La relevancia de la enfermedad fue la facilidad que esta tenía de causar brotes en sujetos con cadenas de transmisión estrechas “clústers”, tanto en familias como en trabajadores sanitarios dentro de hospitales, al igual que la alta morbilidad, la cual saturaba rápidamente los servicios de salud, por lo que rápidamente se estudió y aisló al patógeno, se trataba de un nuevo coronavirus denominado SARS-nCoV, causante del Síndrome Respiratorio Agudo Severo causado por Coronavirus.

Como parte del estudio de brote y buscando la posible fuente de infección de los casos, se teorizó la posible transmisión de este virus a partir de animales portadores a poblaciones humanas, hipótesis considerada al no encontrar evidencia inmunológica de exposición previa en pobladores sanos de la provincia de Guangdong, por lo que también se recolectaron muestras de animales en los alrededores del mercado al igual que al interior del mismo, aislando el mismo coronavirus en mapaches y en civietas africanas que se comercializaban en el mercado¹³. Esto dejaba de nuevo el precedente que anteriormente se mencionaba, la barrera interespecies se había vulnerado, permitiendo un salto del virus hacia los humanos de la localidad.

Para enero del 2012 en la ciudad de Bisha, dentro del reino de Arabia Saudita, se confirmó el primer caso del Síndrome Respiratorio del Oriente Medio (MERS), se trató de un hombre de 60 años sin comorbilidades hospitalizado el 10 de junio del 2012, el cual contaba con diagnóstico de neumonía aguda adquirida en la comunidad. En poco tiempo el paciente presentó evolución tórpida por lo que fue trasladado a la ciudad de Jeddah el 13 de junio para su atención, falleciendo el 24 del mismo mes derivado a la falla respiratoria y renal que presentaba. De este caso, cabe recalcar que los estudios por inmuno fluorescencia indirecta, fueron negativos para virus de la Influenza tipo A y B, así como virus parainfluenza, virus respiratorios, adenovirus, enterovirus, metapneumovirus, herpes virus y paramixovirus, pero fue positivo para coronavirus, por lo que se secuenciaron las muestras confirmando la identificación de un nuevo coronavirus, linaje C del género betacoronavirus, denominado a partir de ese momento como el Coronavirus causante del Síndrome Respiratorio del Oriente Medio o MERS-CoV.

En meses posterior (septiembre y agosto), se identificaron dos casos más con antecedente de viajes a la ciudad de Bisha^{14,15}. A partir de ese momento, el incremento de casos fue paulatino, con un común denominador, que todos los casos y brotes por esta enfermedad, contaban con el antecedente de viajar o vivir en alguna ciudad dentro del reino de Arabia Saudita, situación que cambió en el año 2015, donde entre los meses de mayo y julio, se presentó un brote de 186 casos dentro de la República de Corea, aunque la investigación retrospectiva dejó ver que uno de los casos contaba con antecedente de viaje a países del Oriente Medio¹⁶.

A partir de este momento, la OMS y los Centros para el Control y Prevención de enfermedades (CDC), a través de la vigilancia por laboratorio, mostraron la presencia de más casos por este nuevo coronavirus en países dentro del oriente medio (Bahréin, Irán, Jordania, Kuwait, Líbano, Qatar, Emiratos Árabes Unidos), al igual que fuera de este territorio (Algeria, Austria, Grecia, Italia, Malasia, Reino Unido y Estados

Unidos de América), por lo que la OMS, colocó al MERS-CoV, dentro de la lista prioritaria de enfermedades para acelerar la investigación y desarrollo de medidas terapéuticas, esto por considerarlo como un riesgo y amenaza para la salud pública¹⁷. Algo que se debe señalar sobre este Coronavirus y la enfermedad en cuestión es que la letalidad alcanza hasta un 40%, en pacientes sin comorbilidades y 60% en pacientes con comorbilidades, con una mediana de 11.5 días, desde el inicio del cuadro hasta la defunción del paciente, comparativamente con los datos de SARS-CoV, el cual cuenta con una letalidad del 9.6% en pacientes sin comorbilidades, hasta 40% en pacientes con comorbilidades y una mediana de 23.7 días desde el inicio de síntomas hasta la defunción del caso¹⁸.

Otro punto que señalar de esta enfermedad es la capacidad de generar brotes intrahospitalarios, a través de transmisión directa, humano a humano o indirecta mediante el contacto de fómites, situación que obligó a mejorar las prácticas de prevención y control de infecciones a nivel nosocomial¹⁹. En cuanto a la transmisión, este Coronavirus al igual que los otros, comparten nichos ecológicos similares como los murciélagos²⁰ o particularmente para MERS-CoV, los dromedarios²¹. Una de las teorías que constantemente se encuentran en discusión es el consumo de alimentos crudo de estos animales o el contacto estrecho con los mismos, lo que ocasiona la transmisión entre animales y poblaciones humanas.

Este tipo de patógenos emergentes, obligaron a contar con sistemas de vigilancia epidemiológica especiales, con el fin de monitorear constantemente la ocurrencia de casos por estos Coronavirus al igual que la aparición de nuevos virus respiratorios. A partir del 31 de diciembre, los servicios de salud de la ciudad de Wuhan, reportó 27 casos de neumonía atípica, los cuales fueron secuenciados sin encontrar evidencia de SARS-CoV o MERS-CoV, como posibles agentes etiológicos. A través de los sistemas de notificación, la Comisión de Salud Municipal de Wuhan reportó a la OMS, la existencia de 14 casos más de neumonía atípica, los cuales contaban con el antecedente de haber estado dentro del mercado local, donde se comercializan animales de distintas especies y a principios del mes de enero, comisionados de salud de China y los Centros de Control y Prevención de enfermedades, lograron identificar genéticamente un nuevo tipo de Coronavirus, el cual inicialmente fue nombrado como nCoV2019, agente etiológico identificado en los casos aislados en la ciudad de Wuhan en Hubei, China.

Para finales de enero, la Organización Mundial de la Salud declaró al nuevo coronavirus como Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (ESPII). Por otro lado, a principios del mes de febrero Japón logró secuenciar el genoma completo de 3 de 711 casos encontrados dentro del crucero Diamond Princess, portadores de la misma sintomatología de los casos previamente mencionados, los cuales fueron positivos al nuevo coronavirus. En este mismo mes, la Comisión Nacional de Salud de China, nombró temporalmente a la enfermedad como Neumonía por el nuevo Coronavirus y días después la Comisión Internacional de Taxonomía de Virus, definió al nuevo coronavirus como SARS-CoV-2 y oficialmente la OMS nombró al padecimiento como COVID19. A mediados del mes de febrero, se presentaron las primeras dos defunciones por COVID19, las cuales eran casos del

brote de Wuhan, al igual que una defunción dentro de los casos del Diamond-Princess y la primera defunción dentro del continente Europeo.

Para el mes de marzo la Organización Mundial de la Salud declara la Pandemia por Covid-19 y globalmente se registran 896, 450 casos con 45, 536 defunciones, para lo cual se crea el grupo de trabajo SOLIDARITY, cuya finalidad es buscar opciones terapéuticas para contrarrestar el efecto de la pandemia a nivel mundial²².

ETIOLOGÍA:

El SARS-CoV-2, es un virus perteneciente a la familia Coronaviridae, los cuales se caracterizan por ser virus envueltos RNA mono catenarios largos (de 30 a 32 pares de bases), que se encuentran divididos en tres géneros; coronavirus alfa, beta y gama. Estos virus cuentan con proteínas estructurales, como la esterasa de hemaglutinina (HE), la cual solo se encuentra presente en los betacoronavirus, la proteína espiga (S), la proteína de membrana pequeña (E), la proteína de membrana (M), la proteína del nucleocápside (N) y la proteína interna (I). Estas proteínas se encuentran en todos los coronavirus y tienen funciones específicas, como ejemplo la proteína S o espiga, la cual da la característica morfológica de “corona” al virus, pero también se conoce que esta proteína interactúa con los receptores virales y modula la entrada del virus al igual que su propagación dentro de la célula huésped, esto gracias a la capacidad que tiene de inducir la fusión entre membranas, con lo que se considera que esta proteína tiene una gran influencia en el tropismo viral y el fenotipo patogénico del virus.

La proteína E, es utilizada dentro del proceso de ensamblaje de los virus y su expresión conjunta con la proteína M es suficiente para conformar viriones de la mayoría de los coronavirus, aunque en ocasiones basta con la expresión de la proteína N para este fin. La proteína M, es considerada como una multiproteína transmembrana, necesaria para el ensamblaje del virión, interactuando entre las proteínas tanto del virus como de la célula huésped y que ante la presencia de la proteína N, actúa directamente con el empaquetamiento del RNA viral. La proteína Esterasa de Hemaglutinina, forma espigas pequeñas a comparación de las conformadas por la proteína S y su función primordial es auxiliar a la entrada y liberación del virus a las células y viceversa, esto al utilizar el ácido siálico para escindir las membranas celulares. Las proteínas de la nucleocápside (N) y las proteínas Internas (I), son básicamente proteínas que permiten la unión del RNA, e interactúan con la proteína N para ello²³.

ANATOMÍA PLATOLÓGICA:

El SARS-CoV-2, utiliza la proteína S para unirse al receptor de la enzima convertidora de angiotensina, que en conjunto con la proteasa 2 de serina de la transmembrana, (ambas presentes en las células epiteliales, y predominantemente en las células epiteliales alveolares tipo dos o neumocitos tipo II), promueven el anclaje y la activación de las proteínas del SARSCoV2, encargadas de internalizar el virus a las células hospederas²⁴. También, se ha observado como sucede en otros virus

respiratorios que se presenta de forma conjunta linfopenia al infectar a los linfocitos T, al igual que se presenta compromiso en la respuesta innata y adaptativa, esto mediado por apoptosis de la células en ambas respuestas y actualmente, se habla también de daño endotelial producto de la replicación del virus en estadios avanzados de la enfermedad y que se ha observado a través de engrosamiento difuso de la pared alveolar con presencia de células mononucleares y macrófagos, así como infiltrado del espacio intersticial junto con destrucción del endotelio.

Este daño pulmonar es evidente en los estudios de imagen (Tomografía Axial Computarizada), donde se observa las imágenes de vidrio despulido, así como edema pulmonar, lo que se traduce clínicamente al Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto (SDRA), del cual el patrón histopatológico característico es el Daño Alveolar Difuso²⁵. La implicación clínica más relevante y que da sentido a la sintomatología de la enfermedad por COVID19 es la disrupción y alteración de la membrana alveolo capilar, comprometiendo la oxigenación de los tejidos y el intercambio gaseoso. Otro impacto en estudio de esta enfermedad son los en estados de hipercoagulabilidad, que ya se han evidenciado en distintas series de casos, presentándose como síndromes de coagulación intravascular diseminada o presencia de trombosis venosa profunda, así como estados tromboticos a nivel arterial, caracterizados por isquemia a nivel miocárdico, renal o cerebral²⁶.

INMUNOLOGÍA:

La respuesta adaptativa relacionada a la infección por SARSCoV2, se presenta dentro de los primeros 7 a 10 días después de la infección, esto con una importante respuesta mediada por células tipo B y secreción de inmunoglobulinas M (IgM) e inmunoglobulinas tipo A (IgA), dentro de los días quinto y séptimo de la infección, así como la secreción de inmunoglobulinas G (IgG), a partir del séptimo o décimo día. En general, las inmunoglobulinas tipo M y A, disminuyen sus concentraciones en plasma aproximadamente 28 días después de la infección y las IgG alcanzan el acmé en promedio el día 49. Durante el mismo periodo de tiempo, se activan linfocitos tipo T, CD4 y CD8, los cuales alcanzan su máxima expresión en dos semanas a partir de la infección, pero persisten por más de 100 días²⁷.

En cuanto a la severidad del cuadro y su relación con la expresión de títulos virales elevados y citosinas proinflamatorias altas, los estudios dejan ver la expresión de linfocitos CD4 TH2, al igual que citosinas como IL4, IL5 e IL13, las cuales hasta el momento no se correlacionan con la severidad del cuadro, aunque la magnitud de la respuesta inflamatoria puede variar entre individuos, lo que en algún momento de pie a la relación de esta respuesta con la severidad del cuadro y la presentación clínica. Hasta el momento los correlatos inmunológicos de protección contra SARSCoV2, no se encuentran definidos, como tampoco la “calidad”, de anticuerpos residuales que confieran protección ante un cuadro secundario, las investigaciones actualmente comentan que un tercio de los pacientes recuperados de COVID19, cuentan con anticuerpos con baja actividad neutralizante contra SARSCoV2, especialmente en pacientes con cuadros leves a moderados, circunstancia contraria encontrada en casos severos²⁸, aunque por el momento es necesario continuar estudiando esta

relación entre la respuesta inmunológica ante la infección y la inmunogenicidad de calidad que permita a largo plazo inmunidad contra este patógeno.

VÍA DE TRANSMISIÓN:

La Organización Mundial de la Salud, comenta que el SARSCoV2, puede ser transmitido a través de distintas vías, tanto directas como indirectas, de las cuales caben mencionar las siguientes y siempre considerar que tanto los casos con sintomatología al igual que los casos sin sintomatología, pueden transmitir la enfermedad. La transmisión efectiva de SARSCoV2, se logra a través de un contacto estrecho con un caso dentro del periodo infectante conocido que hasta el momento se encuentra entre los días cero hasta el día 10 desde el momento de la exposición, las vías que reconoce la Organización. Mundial de la Salud son:

1. Contacto y gotículas.

Ya sea contacto directo o indirecto (siempre considerado como estrecho), a través de secreciones contaminadas, como puede ser saliva o secreciones del tracto respiratorio, las cuales se expulsan al hablar, toser o estornudar. La transmisión por gotículas, se caracteriza por ser gotas menores a 5 micras denominadas aerosoles y que se produce cuando la persona se expone a espacios menores de un metro de distancia con el caso infectante, el cual presenta síntomas respiratorios como toser o estornudar. Cabe mencionar que el ingreso de estos aerosoles no solamente es por vía aérea del sujeto expuesto, sino también a través del contacto de estos aerosoles a mucosas oculares. También, se logra el contagio a través de la contaminación de superficies inertes con estos aerosoles y el contacto con las mismas de sujetos expuestos por las vías antes mencionadas.

2. Transmisión por vía aérea.

Básicamente es la transmisión de patógenos a través de aerosoles, los cuales cuentan con la capacidad de permanecer suspendidos por tiempos prolongados y viajar a distancias largas. Esto se logra a través de procedimientos invasivos en vía aérea, al igual que en procedimientos no invasivos pero realizados en áreas con poca ventilación. Algunos estudios controlados han demostrado la persistencia de ARN de SARS-CoV-2 en el aire, situación no evidente en ambientes asistenciales, de hecho, por el momento no se han encontrado estudios que evidencien la presencia de virus viables y algunos otros estudios hasta el momento no son concluyentes.

3. Transmisión por fómites.

Como se había comentado con anterioridad, las secreciones respiratorias pueden contaminar superficies inertes, provocando fómites, en los cuales ha sido posible detectar la presencia de RNA viral de SARS-CoV-2, aunque factores como la humedad y temperatura juegan un papel importante en cuanto al tiempo y viabilidad de los viriones en superficies. Actualmente la Organización concluye que no se puede dejar de lado esta vía como un método indirecto para la exposición y posible infección por SARS-CoV-2. Durante la pandemia, se han evaluado diferentes

escenarios de transmisión tanto virtuales como reales, de los cuales se deben mencionar que se ha encontrado RNA de SARS-CoV-2 en muestras biológicas como sangre, orina, heces, de determinados pacientes, aunque estos estudios continúan evaluando la viabilidad infectante del virus, al igual que los posibles escenarios donde pudieran concurrir y generar una exposición en un sujeto susceptible, como pudiera ser la transmisión fecal-oral²⁹.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

La historia natural de la enfermedad COVID-19 no difiere mucho de otros coronavirus, el periodo de incubación es de 2 a 7 días con una media de 5 días y aproximadamente cerca del 95% de los casos desarrollan síntomas aproximadamente 11.5 días después de la infección y estudios descriptivos comentan que el rango de tiempo entre el inicio de la sintomatología y el ingreso hospitalario es entre 3 a 7 días³⁰.

En cuanto a los casos, el grupo de edad promedio afectado va desde los 40 años hasta 70 años y con mucho la proporción de casos del sexo masculino (60%), supera a la presentación de casos del sexo femenino³¹. La proporción de casos severos es baja (5%), a comparación de otras infecciones por coronavirus como en el caso de MERS-CoV, y predomina el grupo con manifestaciones moderadas (81%). Las series de casos de pacientes hospitalizados por COVID19, deja ver que cerca del 60 al 90% de los casos cuentan con alguna comorbilidad, de las cuales las más frecuentes son hipertensión (57%), diabetes (34%), enfermedades cardíacas (21%), enfermedad pulmonar crónica (4%), enfermedad renal crónica (3%) y por último otras enfermedades que abarcan desde entidades oncológicas hasta enfermedades hepáticas^{32, 33}.

Desde los primeros reportes de COVID19, se observó que la presentación clínica se presentaba predominantemente en tracto respiratorio (tos [60%-80%], dificultad para respirar [53%-80%], rinorrea [7%]), asociado a fiebre (70%-90%), fatiga (38%), mialgias (15%-44%) y cefalea (25%) lo que permitió desde un inicio poder construir la definición de caso sospechoso y poder realizar las acciones de búsqueda intencionada de casos sujetos a vigilancia, para así contenerlos y evitar la propagación de la enfermedad, pero con el paso del tiempo y la investigación de la fisiopatología del cuadro se ha podido observar que no todos los pacientes presentan los tres datos que se consideraron como cardinales de esta enfermedad, como lo son; fiebre, tos y dificultad respiratoria.

El estudio de los brotes como el desarrollado dentro del crucero Diamond Princess, permitió abrir el espectro clínico de COVID19, agregando síntomas y signos, provenientes de otros aparatos y sistemas, como la diarrea, náusea o vómito³⁴, al igual que las caracterizaciones clínicas en los hospitales, como el caso del grupo del Dr. Lechien, quien describió en un estudio multicéntrico, donde se concentraron 417 pacientes portadores de COVID19 moderado alteraciones gustativas y olfatorias, previas a la presentación de otros síntomas, esto en el 11.8% de los casos estudiados, los cuales no contaban con sintomatología nasal (rinorrea u obstrucción

nasal), durante la investigación y que proporcionalmente, estos hallazgos se presentaron más en el grupo de mujeres que en hombres³⁵.

Cuando se habla de COVID19 y complicaciones, un bajo porcentaje del caso presenta un cuadro clínico crítico o severo, el cual se relaciona con los antecedentes de comorbilidades, la edad de los pacientes y algunos fenómenos relacionados con la fisiopatología de la enfermedad como es el caso de los pacientes con presentaciones de eventos trombo embólico tanto arteriales como venosos y que en la literatura médica se reportan con una prevalencia del 31% hasta el 59%³⁶. Otras complicaciones que se han estudiado en estos pacientes son neumonía (75%), Síndrome de Distrés Respiratorio(15%), falla hepática (19%), isquemia y lesión cardíaca (7%17%), falla cardíaca aguda, alteraciones del ritmo cardíaco y miocarditis (1025%), falla renal (9%), alteraciones neurológicas, como deterioro de la conciencia (8%), enfermedad cerebro vascular aguda (3%) y por último shock y falla multiorgánica con el 6% de presentación^{37, 38, 39}. En algunos casos extremos se han presentado complicaciones raras, como la tormenta de citosinas y el síndrome de activación de macrófagos ⁴⁰.

DIAGNÓSTICO:

El estándar de oro para el diagnóstico de COVID19 se fundamenta en el uso de métodos moleculares para la identificación del virus SARSCoV2, esto mediante el uso de la reacción en cadena de la polimerasa, para la cual se diseñaron “primers” o cebadores desde el inicio del estudio de la Pandemia, contando con dos protocolos que dieron pie a los kits comerciales para la identificación de este patógeno, el protocolo de Berlín y el de Hong Kong. Sin embargo, esta metodología de diagnóstico está sujeta a presentar falsos negativos, por lo que siempre deberá considerarse los hallazgos clínicos, de laboratorio y de imagen para presentar una sospecha diagnóstica de COVID-19, sin olvidar el contexto epidemiológico.

Las muestras biológicas son obtenidas a través de exudados nasofaríngeos, faríngeos o lavados bronco-alveolares, con lo que se busca recolectar células epiteliales infectadas por el virus SARS-CoV-2, para luego ser procesadas a través de métodos moleculares, pero la sensibilidad de estas pruebas depende del tiempo y momento en el cual se tome la muestra. Existen estudios que estiman una sensibilidad del 33% en la prueba si se recolecta la muestra 4 días después de la exposición del caso, 62% si se toma el día que iniciaron los síntomas y 80% si se toma tres días después del inicio de síntomas, también la sensibilidad se altera dependiendo del sitio de donde se tome la muestra, el lavado bronco-alveolar, tendrá mayor sensibilidad a comparación del exudado nasofaríngeo, pero comprendiendo el contexto clínico de los casos, este último método tiene la suficiente sensibilidad para dar un diagnóstico confiable. Existen otras muestras biológicas donde se ha encontrado material genético de SARS-CoV-2 como las heces, pero hasta el momento la transmisión fecal-oral de este patógeno continúa estudiándose^{41, 42}.

TRATAMIENTO:

Hasta el momento no existe un tratamiento de elección contra SARS-CoV-2, muchas moléculas en desarrollo al igual que fármacos se encuentran en ensayos clínicos, y aún los resultados no son consistentes entre la seguridad y la efectividad de estos. Diversas guías de medicina crítica que se actualizan a menudo continúan apoyando el uso de medidas de soporte ante la hipoxemia y falla respiratoria al igual que ante el Síndrome de Distrés Respiratorio. El uso de oxígeno suplementario, deberá basarse en los requerimientos y los sistemas utilizados para suministrar el oxígeno, así también cuando un paciente requiere de ventilación mecánica asistida, los protocolos de protección pulmonar deberán aplicarse, esto es utilizando volúmenes totales bajos, así como presión de meseta tele inspiratoria baja, estas medidas deberán utilizarse junto con la colocación en prono del paciente, lo que ha demostrado ser una maniobra de protección contra el desarrollo del Baby Lung^{43, 44}.

PREVENCIÓN:

La Organización Mundial de la Salud, hace un llamado a través de sus lineamientos para reducir la transmisión efectiva del virus y con ello prevenir las infecciones por SARS-CoV-2, haciendo incapie en considerar estrategias como:

1. Determinar oportunamente los casos (vigilancia epidemiológica), sospechosos, confirmar el diagnóstico y colocar a los casos confirmados en aislamiento.
2. Estudiar a los contactos estrechos, aislamiento de estos, vigilancia sindromática y de presentar síntomas, confirmar el diagnóstico.
3. Uso de mascarillas de tela en situaciones como; asistir a lugares públicos donde exista evidencia de transmisión comunitaria y donde no sea posible el distanciamiento físico.
4. El uso en todo momento por el personal sanitario de las medidas de precauciones por contacto y por gotas, en todo caso sospechoso y confirmado a SARS-CoV-2, al igual que el uso de precauciones por vía aérea ante las circunstancias que generen aerosoles.
5. Que el personal sanitario porte mascarillas quirúrgicas en todo momento durante su jornada laboral dentro de los centros asistenciales.
6. En todo momento se considere y practique la higiene y lavado de manos como corresponda, al igual que el distanciamiento físico, el uso de buenos hábitos al toser o estornudar (estornudo de etiqueta), evitar ambientes cerrados, mal ventilados o con altas concentraciones de gente²⁹.

VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA:

A partir de la presentación del virus emergente SARS-CoV-2, los países se vieron en la necesidad de instaurar procesos de vigilancia epidemiológica para la detección oportuna de casos importados como autóctonos y con ello detener la transmisión del virus, cumpliendo entonces con los objetivos de la estrategia enmarcada por la Organización Mundial de la Salud ante la Pandemia por COVID-19⁴⁷. México a través de la Dirección General de Epidemiología, generó el Lineamiento Estandarizado para

la Vigilancia Epidemiológica y por Laboratorio de la Enfermedad Respiratoria Viral, cuyo objetivo es “establecer el lineamiento específico para la vigilancia epidemiológica y por laboratorio de la Enfermedad Respiratoria Viral, dentro del Sistema Nacional de Salud, que asegure la detección oportuna de casos y riesgos para generar información epidemiológica de calidad y oriente a la toma de decisiones para la implementación de medidas eficaces de prevención y control apropiadas para reducir los potenciales daños a la población”⁴⁸. Por ello se estableció un sistema de vigilancia para este fin, partiendo de definiciones operacionales con alta sensibilidad como son:

Caso sospechoso de Enfermedad Respiratoria Viral

Persona de cualquier edad que en los últimos 10 días haya presentado al menos uno de los siguientes signos y síntomas: tos, disnea, fiebre o cefalea*

Acompañados de al menos uno de los siguientes signos o síntomas:

- Mialgias
- Artralgias
- Odinofagia
- Escalofríos
- Dolor torácico
- Rinorrea
- Polipnea
- Anosmia
- Disgeusia
- Conjuntivitis

*En menores de cinco años de edad, la irritabilidad puede sustituir a la cefalea.

Caso de Infección Respiratoria Aguda Grave (IRAG):

Toda persona que cumpla con la definición de caso sospechoso de Enfermedad Respiratoria Viral y con presencia de alguno de los siguientes datos de gravedad: disnea, dolor torácico o desaturación.

Caso confirmado por laboratorio:

Persona que cumpla con la definición operacional de caso sospechoso y que cuente con diagnóstico confirmado por laboratorio a través de PCR-RT por parte de la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública reconocidos por el InDRE**

Caso confirmado por prueba antigénica rápida para SARS-CoV-2*

Persona que cumple con definición operacional de caso sospechoso y cuenta con una prueba antigénica rápida positiva para SARS-CoV-2 mediante un estuche comercial avalado por el InDRE* .

Caso confirmado por asociación epidemiológica

Persona que cumpla con definición operacional de caso sospechoso y que haya estado en contacto estrecho (convivencia a menos de 1 metro de distancia por 15 minutos o más continuos o acumulados*) con un caso confirmado por laboratorio a PCR-RT ó prueba antigénica rápida para SARS-CoV-2, desde 2 hasta 14 días antes

del inicio de síntomas y que el caso confirmado al cual se encuentra asociado, se encuentre registrado en la plataforma del SISVER o en el Sistema de Notificación en Línea para la Vigilancia Epidemiológica (SINOLAVE)⁴⁸.

Los datos clínicos y epidemiológicos de los casos sujetos a vigilancia, deberán plasmarse dentro del estudio de caso pertinente. Considerando la alta sensibilidad que dan estas definiciones operacionales, fue necesario instaurar el componente de vigilancia por laboratorio y con ello aumentar la especificidad a través del diagnóstico molecular de SARS-CoV-2 o evidencia antigénica, de esta forma a todo caso sospechoso deberá ser sujeto a toma de muestra, la cual debe provenir de tracto respiratorio y su obtención debe llevarse a cabo dependiendo de la situación clínica del paciente. A partir de la emisión del resultado, el estatus del caso cambiará a ser negativo para SARS-CoV-2 o confirmado, cual sea la circunstancia, se deberán realizar acciones a partir de estos resultados.

Si el paciente es negativo, se deberá continuar con el diagnóstico diferencial para Enfermedad Respiratoria Viral, de ser positivo y de no presentar criterios clínicos de gravedad, el caso deberá permanecer en domicilio 14 días a partir de la fecha de inicio de síntomas y bajo monitoreo sindromático. Si el paciente cuenta con criterios de gravedad, deberá ser referido con las medidas pertinentes de bioseguridad a un segundo o tercer nivel de atención, donde se deberá aislar al caso respetando y siguiendo las precauciones basadas en la transmisión. Las defunciones por COVID-19, también son sujetas a vigilancia epidemiológica, con forme al lineamiento antes mencionado⁴⁸.

COVID-19 Y POBLACIÓN PEDIÁTRICA:

Para el caso de la población pediátrica que comprende a los menores de 15 años el panorama epidemiológico es más turbio, ya que por sus características en estas etapas de la vida es sabido que existe una mayor vulnerabilidad ante todo tipo de patógenos por lo que presentan una gran morbilidad, sin embargo, las respuestas de recuperación a los mismos son excepcionales, esto demostrado por la bajísima tasa de mortalidad. En el contexto concreto de la COVID-19 desde los primeros reportes de China se cumple con este comportamiento esperado en la mayor parte de la población pediátrica que ha contraído la infección⁴⁹. Sin embargo, esta tampoco está exenta de presentar sus respectivas peculiaridades clínicas.

De inicio se ha reportado que en la población de lactancia y de preescolares, es excepcional que se cumpla con la definición operacional de los adultos, resaltando la presencia de síntomas como irritabilidad e inapetencia llegando a predominar en algunos casos la presencia de síntomas gastrointestinales, aunque la presencia de fiebre es más persistente que en la población adultos⁴⁹.

Cabe resaltar que en esta población los casos reportados que presentaron complicaciones que son excepcionales, incluso cursaron asintomáticos o con síntomas leves antes de presentar las complicaciones. Sin embargo, mostraron

alteraciones consistentes en estudios de laboratorio, de las cuales resaltan que inician con leucopenia y predominio de linfocitos y mononucleares, plaquetopenia con tiempos de coagulación alterados, y altos títulos de enzimas pro inflamatorias como proteína C reactiva, IL-6, TNF- α , entre otras, que refuerzan la teoría de un rebote de la respuesta inmune en respuesta a la inmunosupresión ocasionada por el SARS-CoV2 en sus fases iniciales^{52, 52}.

Esto se atribuye que sería responsable de las manifestaciones tardías reportadas en la población pediátrica donde es más común encontrar el Exantema tipo Enfermedad de Kawasaki (KD) o la Púrpura Trombocitopénica (PPT), y en los casos más graves inestabilidad hemodinámica con falla orgánica múltiple, aún falta estudiar si esta se debe a alteraciones de origen cardiopulmonar, ya que en muy pocos casos graves que requirieron cuidado intensivo se logró consolidar el cuadro neumónico observado en los adultos, y recientemente se han reportado alteraciones renales que podrían contribuir a la inestabilidad hemodinámica^{53,54,55}.

JUSTIFICACIÓN:

Desde el 2008; Jones et al., menciona que las enfermedades emergentes han impactado de forma significativa a países industrializados los cuales a pesar de contar con sistemas sanitarios en forma e infraestructura sanitaria “suficiente”, se ven comprometidos por epidemias como influenza, MERS-CoV y otras entidades las cuales, representan un gran reto para los países y más aún para los que se encuentran en vías de desarrollo.

El constante cambio en el equilibrio de los nichos biológicos, al igual que factores tanto directos como indirectos, por mencionar algunos la industrialización o el crecimiento de la mancha humana hacen que la interacción entre los seres de diferentes reinos interactúe con mayor frecuencia evolucionando, generando mecanismo y vías de transmisión que permiten su supervivencia pero que impactan en la salud humana transformándose en entidades patológicas que terminan convirtiéndose en retos para la Salud Pública. Este es el caso de la enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2, el cual, desde los primeros meses de su aparición, dejó ver qué países con transmisión comunitaria como Francia, Reino Unido, España, Irán, China y Estados Unidos, presentaban tasas de letalidad que se presentaban desde 5.0 hasta 18.8 muertes por cada 100 casos confirmados, lo que obligó a tomar acciones enérgicas en cuanto a Salud Pública corresponde, considerando el auto confinamiento, como una estrategia para la contención de epidemias al igual que para disminuir la transmisibilidad de la enfermedad.

Esto, ha dejado claras repercusiones que hasta el día de hoy continúan estudiándose, como el impacto drástico y repentino en las pérdidas de empleo a nivel mundial, al igual que variabilidad en los mercados, así como en las reservas financieras de los países. Otro punto relevante y observado previamente en diversos eventos similares, como la pandemia por el virus de Influenza A (H1N1), o la epidemia por MERS-CoV, es el colapso paulatino del sistema de atención médica, que en

primeras etapas de estos eventos, se observó una alta demanda relacionada a la infección por estos virus y atención de los casos, pero tiempo después, las infecciones derivadas a la atención sanitaria o las comorbilidades no atendidas de los casos, incrementaron sustancialmente, dificultando aun así más la garantía en la atención de estos pacientes, indistintamente al curso de las pandemias en cuestión.

Actualmente la enfermedad COVID-19, ha llevado a poner en duda la capacidad en la atención médica de los diferentes hospitales tanto a nivel nacional como internacional, por lo que la Organización Panamericana de la Salud y la OMS, reconocen a través de la Alerta Epidemiológica sobre secuelas por Covid19, emitida el 12 de agosto del presente año, las diversas complicaciones derivadas de esta enfermedad, de las cuales se observa una presentación marcada en grupos con factores de riesgo identificados como el tabaquismo, la obesidad, hipertensión, diabetes, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar crónica, ya sea asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal crónica, enfermedad hepática crónica, la enfermedad cerebrovascular, cáncer e inmunodeficiencia. Enfermedades que previamente los observatorios internacionales de salud han mencionado que, a partir de estas enfermedades, la atención médica pudiera verse comprometida en poco tiempo y esto sin considerar la existencia de epidemias por virus emergentes como es el caso de SARS-CoV-2.

Como punto prioritario dentro de la atención sanitaria y considerando lo anterior, es necesario conocer la presentación clínica y epidemiológica del Covid19, con la finalidad de mejorar las prácticas relacionadas a la atención médica, prever eventos asociados o complicaciones en los pacientes y mejorar día a día los elementos terapéuticos utilizados para tratar a los mismos.

Estos hallazgos contribuirán a mejorar el conocimiento sobre la presentación clínica epidemiológica de los casos por SARS-CoV-2, al igual que otros patógenos virales respiratorios comunes en la infancia que no se pueden perder de vista y con ello contribuir en la disminución tanto de la morbilidad y mortalidad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La aparición de virus emergentes siempre serán tema de importancia para la Salud Pública y esto obliga a generar evidencia para aportar en el conocimiento sobre la historia natural de la enfermedad, e incidir con acciones que permitan contener y mitigar a las mismas, como lo que acontece en estos momentos con la COVID-19, enfermedad que hasta el momento ha condicionado a que los países publiquen su experiencia, acerca de la ocurrencia, la presentación clínica, la terapéutica utilizada, así como las medidas de impacto como es la mortalidad y la letalidad.

También ha sido necesario caracterizar la enfermedad en diferentes tipos de poblaciones donde se presenta como es el caso de la población pediátrica, la cual podría tener un papel fundamental en la transmisibilidad y en la variabilidad sindrómica de presentación que pudiera o no, ser similar a la presentación en adultos.

Es por ello que es necesario contar con investigación operativa en este grupo y generar la caracterización clínica-epidemiológica de los pacientes. Por lo anterior es que surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son las principales características clínico-epidemiológicas de los casos con enfermedad respiratoria viral por SARS-CoV-2 y otros virus, en pacientes atendidos en el Hospital Pediátrico de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México, del primero de febrero al 31 de septiembre del 2020?

OBJETIVO GENERAL:

- Caracterizar el perfil clínico epidemiológico de los casos pediátricos con enfermedad viral respiratoria grave, ingresados en el Hospital Pediátrico “La Villa” de la Ciudad de México atendidos a partir del primero de febrero hasta el 31 de septiembre del 2020.

OBJETIVOS

- Describir y diferenciar la principal sintomatología presentada por edad, sexo y tipo de enfermedad respiratoria viral aguda grave, en pacientes ingresados en el Hospital Pediátrico “La Villa”
- Describir y diferenciar el tiempo de presentación de sintomatología, tiempo de atención médica, tiempo de estancia hospitalaria, por edad, sexo y tipo de enfermedad viral en pacientes ingresados en el Hospital Pediátrico
- Estimar la letalidad y mortalidad hospitalaria por enfermedad viral respiratoria y/o infección respiratoria aguda grave, en pacientes ingresados en el Hospital Pediátrico
- Describir y diferenciar el tratamiento utilizado por edad, sexo y tipo de enfermedad viral en pacientes ingresados en el Hospital Pediátrico

• MATERIAL Y MÉTODO:

Tipo de estudio; Serie de casos.

Período de estudio: Del primero de febrero al 31 de septiembre del 2020

Población de estudio: pacientes pediátricos ingresados en el Hospital Pediátrico “La Villa”, (HP-V) de la Ciudad de México, con Enfermedad Viral respiratoria y/o Caso de Infección Respiratoria Aguda Grave, a partir del primero de febrero al 31 de septiembre del 2020.

Criterios de inclusión

- Pacientes ingresados en el Hospital Pediátrico de la Ciudad de México, con Enfermedad Viral Respiratoria y/o Caso de Infección Respiratoria Aguda Grave
- De cualquier edad y sexo

Criterios de exclusión

- Casos con diagnóstico de Infección respiratoria de etiología bacteriana
- Casos de Enfermedad Respiratoria Viral sin toma de muestra, muestra con estatus de rechazada o con resultado negativo.

Tamaño mínimo muestra: Se tomó a toda la población que fue admitida en el período de estudio

Tipo de muestreo: Se incluyó al total de los pacientes ingresados y que cumplieron con los criterios de inclusión

• DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES:

VARIABLE / CATEGORÍA (Índice indicador/criterio constructo)	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
Edad	Independiente	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento del sujeto de estudio hasta la fecha de la captura en el estudio epidemiológico de caso sospechoso para enfermedad respiratoria viral y/o expediente clínico del Hospital Pediátrico.	Razón Convertida en ordinal	Edad en días, meses y años
Sexo	Independiente	Condición del sujeto de estudio que le distingue entre masculino y femenino, plasmado dentro del estudio epidemiológico de caso sospechoso para enfermedad respiratoria viral y/o expediente clínico del Hospital Pediátrico	Nominal	0. Masculino 1. Femenino
Entidad Federativa de residencia	Independiente	Unidad Política administrativa que divide a la República Mexicana y en la cual radica el sujeto de estudio, plasmada dentro del estudio epidemiológico de caso sospechoso para enfermedad respiratoria viral y/o expediente clínico del Hospital Pediátrico.	Nominal	Catálogo de entidades de INEGI. 32 entidades.
Alcaldía o Municipio de residencia	Independiente	División territorial política administrativa de una entidad federativa, en la cual radica el caso. Los datos, deberán estar plasmados dentro del estudio epidemiológico de caso sospechoso para enfermedad respiratoria viral y/o expediente clínico del Hospital Pediátrico	Nominal	Catálogo de municipios de INEGI.
Tiempo de inicio de síntomas	Independiente	Unidad de tiempo en la que el caso presentó de primera vez síntomas o signos considerados dentro de la definición operacional para enfermedad respiratoria viral y que deberá encontrarse dentro del estudio epidemiológico de caso sospechoso para enfermedad respiratoria viral y/o expediente clínico del Hospital Pediátrico	Razón convertida en ordinal	Tiempo en días
Caso sospechoso para Enfermedad Respiratoria Viral	Independiente	Se define como persona de cualquier edad que en los últimos 10 días haya presentado uno de los siguientes signos y síntomas mayores: tos, fiebre, disnea o cefalea Acompañados de al menos uno de los siguientes signos o síntomas menores: mialgias, artralgias, odinofagia, escalofrío, dolor torácico, rinorrea, anosmia, disgeusia, conjuntivitis. Los datos, deberán estar plasmados dentro del estudio epidemiológico de caso sospechoso para enfermedad respiratoria viral y/o expediente clínico del Hospital Pediátrico	Nominal	0. Si 1. No
Caso de Infección Respiratoria Aguda Grave	Dependiente	Toda persona que cumpla con la definición de caso sospechoso de enfermedad respiratoria viral y que además presente dificultad respiratoria. Los datos, deberán estar plasmados dentro del estudio epidemiológico de caso sospechoso para enfermedad	Nominal	0. Si 1. No

		respiratoria viral y/o expediente clínico del Hospital Pediátrico		
Tiempo se estancia hospitalaria	Independiente	Unidad de Tiempo en la que el caso sospechoso desde que ingresó al Hospital Pediátrico y egreso, que deberán encontrarse dentro del expediente clínico del Hospital Pediátrico	Razón convertida en ordinal	Diferencia entre la Fecha de ingreso y egreso al hospital Pediátrico La Villa en días.
Tiempo de toma de muestra	Independiente	Unidad de Tiempo en la cual, al caso sospechoso inició síntomas y se le tomó la muestra correspondiente para identificación de patógenos virales y se encuentra registrada dentro del estudio de caso sospechoso para enfermedad respiratoria viral y/o expediente clínico del Hospital Pediátrico	Razón convertida en ordinal	Diferencia entre la Fecha de inicio de síntomas y Fecha de toma de muestra en días .
Servicio de Atención	Independiente	Nombre del Servicio dentro del Hospital Pediátrico donde se le brindó atención médica al caso sospechoso y que deberá señalarse dentro del expediente clínico del Hospital Pediátrico y/o estudio de caso sospechoso para enfermedad viral respiratoria.	Nominal	1. Preescolares 2. Escolares 3. Triage 4. Triage respiratorio 5. Urgencias 6. UCIN 7. Respiratorios 1 8. Respiratorios 2 9. Respiratorios 3 10. Misceláneos
Morbilidad asociada	Independiente	Ocurrencia de otra patología en un mismo caso, obtenido dentro del estudio de caso sospechoso de enfermedad respiratoria viral y/o expediente clínico del Hospital Pediátrico	Nominal	1. Diabetes Mellitus 2. Hipertensión Arterial Sistémica 3. Cardiopatías 4. Tabaquismo 5. Trastornos auto inmunitarios 6. Asma 7. Neoplasias 8. Obesidad 9. Enfermedades del aparato respiratorio 10. Enfermedades Endócrinas 11. Enfermedades del Sistema Nervioso
Sintomatología presente	Independiente	Conjunto de síntomas y signos característicos de la enfermedad, presente en el caso, desde la valoración inicial obtenido del estudio de caso sospechoso de enfermedad respiratoria viral y/o expediente clínico del Hospital Pediátrico	Nominal	1. Tos 2. Fiebre 3. Cefalea 4. Disnea 5. Irritabilidad 6. Conjuntivitis 7. Ataque al estado General 8. Rinorrea 9. Diarrea 10. Polipnea 11. Artralgias 12. Mialgias 13. Vómito 14. Disgeusia 15. Anosmia 16. Dolor Torácico 17. Convulsiones 18. Odinofagia 19. Escalofrío 20. Cianosis 21. Dolor torácico 22. Lesiones cutáneas
Inicio de los síntomas de forma súbita	Independiente	Presentación precipitada de la sintomatología de caso y que deberá señalarse dentro del estudio de caso	Nominal,	0. Si 1. No

		sospechoso de enfermedad respiratoria viral y/o expediente clínico del Hospital Pediátrico		
Tipo de muestra para diagnóstico de Enfermedad Respiratoria Viral	Independiente	Procedimiento especializado realizado en el caso, que consiste en la obtención de especímenes biológicos con el fin de encontrar el agente etiológico de la Enfermedad Viral Respiratoria en estudio. Los datos, deberán estar plasmados dentro del estudio epidemiológico de caso sospechoso para enfermedad respiratoria viral y/o expediente clínico del Hospital Pediátrico	Nominal	1. Exudado nasofaríngeo 2. Exudado Faríngeo 3. Lavado Bronquial
Antecedente de tratamiento previo Antibiótico o antiviral	Independiente	Si al caso se le administró algún antimicrobiano y a que tipo pertenece, acorde a información obtenida del estudio epidemiológico de caso sospechoso para enfermedad respiratoria viral y/o expediente clínico del Hospital Pediátrico	Nominal	1. Antibiótico 2. Antiviral
Tipo de Antibiótico o Antiviral administrado	Independiente	Nombre del antibiótico o antiviral administrado al caso y plasmado dentro del estudio epidemiológico de caso sospechoso para enfermedad respiratoria viral y/o expediente clínico del Hospital Pediátrico	Nominal	1. Penicilina G 2. Ceftriaxona 3. Ampicilina 4. Azitromicina/claritromicina 5. Vancomicina 6. Amicacina 7. Cefotaxima 8. Amoxicilina más Ácido Clavulánico 9. Amoxicilina 10. Ciprofloxacino 11. Meropenem 12. Clindamicina 13. Oseltamivir 14. Amantadina 15. Aciclovir 16. Ivermectina
Oxigenoterapia y sistema para administración	Independiente	Se define como la administración de oxígeno suplementario en caso de que el caso lo requiera por presentar datos de hipoxemia, aumento en el esfuerzo respiratorio o en sobrecarga cardíaca. Los datos, se obtendrán del expediente clínico del Hospital Pediátrico	Nominal	0. Si 1. No
Sistema para administración de oxigenoterapia	Independiente	Es el equipo utilizado para proporcionar oxígeno, acorde a las necesidades de flujo. Los datos, se obtendrán del expediente clínico del Hospital Pediátrico	Nominal	1. Puntas nasales 2. Mascarilla sin reservorio 3. Mascarilla con reservorio 4. Campana de oxígeno (Casco Cefálico) 5. Ventilación Mecánica
Tiempo de uso de la Ventilación Mecánica	Independiente	Unidad de Tiempo en la que el caso que requirió Ventilación Mecánica inició. Los datos, se obtendrán del expediente clínico del Hospital Pediátrico	Razón convertida en ordinal	Fecha inicio Fecha de termino de la Ventilación Mecánica
Antecedente de vacunación contra Influenza	Independiente	La aplicación de la vacuna contra influenza durante la temporada estacional 2019/2020. Los datos, se obtendrán del expediente clínico del Hospital Pediátrico	Nominal	0. Si 1. No
Motivo de Egreso	Independiente	Tipo de egreso por el cual el caso deja el hospital y que deberá encontrarse dentro del expediente clínico del Hospital Pediátrico.	Nominal	1. Mejoría 2. Alta Voluntaria 3. Defunción 4. Traslado
Caso confirmado	Dependiente	Persona que cumpla con la definición operacional de caso sospechoso y que cuente con diagnóstico confirmado por laboratorio de la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública reconocidos por el InDRE. Los datos, deberán encontrarse en el estudio epidemiológico de caso sospechoso para enfermedad	Nominal	1. SARS-CoV2 2. Negativa 3. Coronavirus NL3 4. Influenza B 5. Metapneumovirus 6. Rinovirus/ Enterovirus

		respiratoria viral y/o expediente clínico del Hospital Pediátrico		7. Influenza A (H3) 8. Influenza A (H1N1)
--	--	--	--	--

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se realizó un análisis simple de datos a través de frecuencias simples para verificar valores fuera de rango por problemas de captura, se corrigieron revisando los estudios epidemiológicos, otros datos obtenidos de la revisión de expedientes se capturaron en la base de datos. Se muestran los resultados en tablas y gráficos.

Para las variables continuas se verificó la normalidad de los datos a través de las pruebas de Shapiro Wilk o kolmorov Smirnof, mediante un análisis exploratorio de datos, aquellas con distribución normal, se obtuvo promedio (Prom), Desviación estándar (DE) y aquellas sin distribución normal de los datos, se obtendrá mediana (Med) y rango Intercuartil (RI). La diferencia de promedios se analizará a través de la prueba estadística "t" student ("t"), valor alfa ("p") al 0.05%. y para la diferencia de medianas la prueba estadística U de Mann y Whitney (UMW), valor alfa ("p") al 0.05%. Posteriormente se realizaron tablas 2X2 y 2xn, para estimar las diferencias de proporciones entre sexo y grupos de edad. Se calculó la letalidad hospitalaria sólo para el virus SARS CoV2, debido al escaso tamaño de muestra de los otros virus y la mortalidad general. Se analizó a través del programa estadístico SPSS para Windows versión 22.

ASPECTOS ÉTICOS:

Los procedimientos y evaluación de datos de este proyecto, estuvieron de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, el cual cumple con todos los requisitos en relación con el apartado de la presentación y autorización de los proyectos o protocolos de investigación, solicitados en la Norma Oficial Mexicana NOM012SSA32012, de los criterios para ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, este estudio se considera de investigación **sin riesgo**, puesto que posee bajas probabilidades de afección al sujeto y se trata de un estudio retrospectivo que emplea obtención de datos a través de revisión de fuentes secundarias.

En cuanto al manejo de datos personales, se establece que la información obtenida en esta investigación será estrictamente confidencial, los datos personales de los pacientes se cubrirán a través de la utilización de folios, la cual se protegerá en una base de datos aparte bajo contraseña con acceso solo por el investigador principal y asesores, los demás datos recolectados se analizarán sin nombres o datos de identificación institucional y sin contactar a los familiares de los pacientes. Los datos se resguardan bajo contraseña en la computadora personal del investigador principal.

No existen conflictos de interés que involucren al investigador principal o a la investigadora titular de la institución.

RESULTADOS:

Para el estudio se contabilizaron 591 casos sospechosos a enfermedad respiratoria viral durante el período definido, de los cuales el 53% fueron menores de 18 años y el 92% (288) contaba con una muestra para diagnóstico de aislamiento viral por PCR en tiempo real. El 72% (208) fueron negativos y 80 casos fueron confirmados; es decir, un 28% fueron positivos a alguno de los siguientes gérmenes virales: 68 (85%) casos positivos a SARS-CoV-2, 3 casos a Influenza tipo B, 3 casos a metaneumovirus, 3 (4%) casos a Rinovirus/ Enterovirus, 1 (0.1%) caso a Coronavirus NL3 y otro (0.1%) a Influenza A (H3) (Figura 1).

Del total de casos (80), la edad mínima fue desde un día hasta 17 años, el promedio de edad fue de 6 años (DE=5.8) la mediana fue de 4 años (RI=11) años. Por sexo, la mediana de edad fue mayor en las mujeres con respecto a los hombres (5 vs 4 años) aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (tabla 4). Por sexo predominaron los hombres (55%) con una razón hombre: mujer de 5:4. Por grupo de edad, la mayoría fueron menores de un año, tanto en hombres como en mujeres (36.4% Vs 30.6% respectivamente). En mujeres el de 12 a 17 años con un 27.8%, mientras que en hombres fue el de 6 a 12 años (25%). Ver Tabla 1.

En la tabla 2. se muestra la comparación entre aquellos que tuvieron COVID 19 (C-19) contra aquellos que fueron otros virus, por grupo de edad y sexo. Los de mayor proporción de casos positivos a COVID-19 fueron los menores de un año, seguido de los de 12 a 17 años y por sexo, la mayor proporción en menores fue en los hombres en comparación con las mujeres (34.2% Vs 30.0%). Para los otros virus, también predominó en los menores de un año con un 41.7%, por sexo mayor proporción en hombres para éste mismo grupo de edad.

La mayoría de los pacientes provenían de la ciudad de México, en el grupo con COVID-19 (66.2%); 21 (26.3%), provenían de la Alcaldía Gustavo A. Madero, y en los que tuvieron otros virus un 75%, seguido del estado de México 30.9% de los cuales 10 casos (12.5%), provenían del municipio de Ecatepec de Morelos en los pacientes con la COVID 19.

Se hizo el comparativo entre la distribución de los síntomas presentados entre aquellos que tuvieron la COVID-19 con respecto a la presencia de otros virus, destaca que en el 58.3% de otros virus tuvieron tos, a diferencia de los de COVID con el 27.9%. En ambos grupos tuvieron igual proporción de disnea, aunque fue mayor irritabilidad, diarrea, escalofríos, ataque al estado general, rinorrea, polipnea. En ambos grupos la fiebre fue muy frecuente, sin embargo, en los de otros virus fue del 83.3% en comparación con el 58.8% en los que presentaron la COVID-19.

En estos últimos fue mayor la sintomatología como la cianosis, dolor abdominal, vómitos, artralgias, mialgias, dolor torácico, odinofagia en comparación con los casos

con otros virus, (tabla 3), mientras que los síntomas de anosmia y disgeusia, sólo se presentaron en un caso en pacientes con la COVID-19. El promedio de síntomas fue mayor en los pacientes con otros virus 9 Vs 6 de los pacientes con la COVID, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa

En la tabla 4 se muestra el número de días del inicio de síntomas entre hombres y mujeres, destaca que fue mayor en mujeres en comparación con los hombres (3 Vs 2 días) aunque no fue significativa dicha diferencia, en cuanto a la estancia hospitalaria, también las mujeres presentaron mayor tiempo con una mediana de 20 días RI=27, y los hombres fue de 12 días, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Con respecto a las diferencias por edad entre los casos positivos al SARS-CoV-2 y los que la infección fue debida a otros virus, hay una diferencia en la mediana (6 años Vs 2.5) y en el promedio de la edad (7 Vs 3 años), estadísticamente significativa, siendo más pequeños los que tuvieron otros virus, en comparación a los que tuvieron la COVID-19. El tiempo del inicio de síntomas y toma de muestra fue mayor en los de COVID-19, (4 Vs 3 días) y su mediana de (3 Vs 2 días), aunque está diferencia no fue estadísticamente significativa. En cuanto al tiempo de estancia hospitalaria, en promedio estuvieron más tiempo los de la COVID-19, 8 días Vs 6 días, dado que tuvieron más días estancia (32 días) los primeros, la mediana de tiempo fue igual. Con relación al número de síntomas presentados, el promedio y la mediana de edad también fue mayor en los que enfermaron por otros virus, que en los de la COVID-19 respectivamente (promedio 7 versus 10) y media (6 Vs 9), esta diferencia no fu estadísticamente significativa. Tabla 4

Sobre los resultados de laboratorio en pacientes con aislamiento para SARS-CoV-2, Se observó que la mayoría de los casos con esta condicionante tuvieron niveles elevados de Dímero D (método cuantitativo en placa), velocidad de sedimentación globular, fibrinógeno, Proteína C reactiva, Fosfatasa Alcalina, Lactato Deshidrogenasa. En cuanto a la celularidad los casos presentaron leucocitosis a expensas de ligera linfocitosis y neutrofilia. Tabla 5.

En la tabla 6, se muestra el antecedente de morbilidad en el que sólo los casos con la COVID-19, tuvieron algún antecedente, el 10.3% presentaba obesidad y un 5.9% alguna enfermedad del sistema nervioso central. En el 2.9% cardiopatía, enfermedad de aparato respiratorio, o endócrino, respectivamente.

En las tablas 7 y 7a se muestran la distribución de síntomas comparando aquellos con la COVID 19 y los que fueron positivos a otros virus. La tos (58.3%) fue mayor para otros virus, en comparación con los pacientes con COVID-19 (28%). La irritabilidad, los otros síntomas como diarrea (25% vs 12%), escalofrío, ataque al estado general, la polipnea (42% vs 19.1%), también fue más frecuente en el grupo de otros virus, mientras que para los pacientes con la COVID 19 fueron odinofagia, dolor torácico, cefalea, mialgias, artralgiyas y vómito. Cuadro 7.

El dolor abdominal y cianosis fue mayor la proporción en los pacientes con COVID-19, 19.1%, mientras que en el otro grupo se presentó en el 17%. Los datos de anosmia y disgeusia sólo se presentaron en un paciente en cada uno de ellos (1.5%) en los pacientes con la COVID 19.

La conjuntivitis y la fiebre se presentó en mayor proporción en los pacientes con aislamiento viral para otros virus 25%, en comparación con los pacientes con la COVID 19. Tabla 7a

En cuanto al tratamiento al 75% de los casos con aislamiento para otros virus se administró algún antibiótico, en comparación con el 36.8%, de los casos de la COVID-19. Los casos que recibieron antibiótico, los que se aisló SARS-CoV-2, se les administró en un 27%, macrólidos, en un 17% una Cefalosporina de tercera generación y en un 4.4%, un betalactámico con inhibidor de betalactamasas, como un glucopéptido y por último en un 2.9% una cefalosporina de quinta generación.

Para los casos con otro aislamiento viral, se les administró en un 25% una cefalosporina de tercera generación, al igual que un glucopéptido en la misma proporción, un macrólido en un 8.3%, un betalactámico con inhibidor de betalactamasa o betalactámico. Tabla 8

En cuanto al tratamiento con antivirales, solo al 33.3% de los casos con aislamiento viral, se les administró, y mayor proporción se les dio Amantadina y Aciclovir que en su conjunto representan el 50%. Para los casos con aislamiento viral a SARS-CoV-2, no se encontró el uso de estos fármacos. Tabla 8b

Para los antiinflamatorios no esteroideos, se encontró que la mayor proporción de casos tratados con ellos fue en los que presentaban aislamiento para SARS-CoV-2, 38% vs 8.3% en los casos con otro aislamiento viral. Para el uso de esteroides, se solo se consideraron en los casos con SARS-CoV-2, con una proporción del 1.5%. Ver tabla 8b

El antecedente vacunal contra influenza, lo refirieron sólo los pacientes con la COVID-19, siendo de 8 (10%), de éstos tres fueron hombres (6.8%) y cinco mujeres (13.9%).

El inicio súbito de síntomas se presentó en mayor proporción en los pacientes con la COVID-19 (63.8%), en un 50% en los que tuvieron otro virus. Se utilizó ventilación mecánica en un 15% y sólo en un 8.3% a otros virus y un 8.8% puntas nasales en los pacientes con SARS CoV-2 (Tabla 9). Sólo 8 pacientes fueron ingresaron a la UCIN, 7 de ellos fueron positivos al SARS-CoV-2. En total se intubaron 12 niños, 11 con COVID-19, y sólo uno de otros virus. El promedio de edad de los primeros fue de 7 años (DE=6), con un mínimo de 3 días a 17 años, la mediana de edad fue de 6 años (RI=12 años).

Los pacientes que requirieron ventilación mecánica presentaron una mayor proporción de días uso, para el grupo de mujeres, con una mediana de 18 días versus 10 días en los hombres, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Para el desenlace, 9 de los casos ventilados fallecieron, presentándose una letalidad del 75% relacionada a la ventilación mecánica, dando una razón de letalidad relacionada a la ventilación mecánica de 1:7 (letalidad de los casos hospitalizados con ventilación mecánica / letalidad de los casos hospitalizados sin ventilación mecánica) y 3 (25%), presentaron mejoría clínica.

Para los casos infectados a SARS-CoV-2, el 81% presentó mejoría y el 88% de aislamientos a otros virus. El 13.6% (9), de los casos con SARS-CoV-2, fallecieron, así también el 11.1% de casos (1) con otros aislamientos virales.

DISCUSIÓN:

Se incluyeron un total de 80 pacientes que contaban con resultado confirmatorio para aislamiento para SARS-CoV-2 y otros virus, en un periodo de tiempo definido entre febrero y septiembre del 2020.

En general, el 82% de los casos con aislamiento positivo a SARS-CoV-2 presentó mejoría, al igual que el 90% de casos con aislamientos de otros virus y la mayoría se presentaron en los menores de un año, los casos como en los adultos predominaron en hombres⁵⁶.

Reportes actuales de la enfermedad por COVID-19 en población pediátrica, se distinguen por referir un alto riesgo o alta letalidad ni se acompañan de severidad como en los adultos infectados, dato a distinguir ya que en esta serie de casos la letalidad fue elevada a comparación de lo reportado⁵⁷.

La ocurrencia de casos con antecedente de comorbilidades es frecuente en la población adulta, de las cuales, la obesidad se ha reportado hasta en un 47% de los casos hospitalizados en poblaciones adultas, mientras que en esta serie, fue la comorbilidad más frecuente 10.3% en los casos de la COVID-19 ^{56, 59}

Los pacientes positivos a otros virus, refirieron un mayor número de síntomas en comparación con los casos de la COVID-19. ⁵⁸. La proporción de pacientes con la COVID-19 con inicio súbito de síntomas fue mayor (63.8%), lo cual habla de la forma clínica de presentación en estos grupos de edad.

En reportes previos, el tiempo de estancia hospitalaria para casos pediátricos por la COVID-19, se ha descrito entre 4 a 13 días, con un promedio de 7 días ⁵⁶. En comparación con lo que se encontró en el presente estudio, que el promedio de estancia se distribuyó primero por los casos con aislamiento con SARS-CoV-2, que tuvieron más días de estancia (hasta 32 días), aunque la mediana fue igual para ambos casos. La segunda diferencia, se realizó haciendo la comparación por sexo de los casos hospitalizados, de los cuales, las mujeres tuvieron mayores días de estancia, con un máximo de 32 días y una mediana de 20.

En cuanto a la severidad de los casos, 8 pacientes fueron ingresaron a la UCIN, siendo 7 de ellos positivos a SARS CoV 2, lo cual concuerda con otros estudios publicados de cohortes de pacientes pediátricos se presentan cuadros graves que requieren el uso de la terapia intensiva.^{56, 58,59}

El estudio publicado por Brandon Et al, en el 2020, donde se realiza un revisión sistemática sobre la evidencia en cuanto a anormalidades detectadas en estudios de laboratorio en pacientes pediátricos con la COVID-19, dejando ver que en 22 de 24 estudios realizados en pacientes con un cuadro de COVID-19 moderado, presentaron alteraciones en los valores del perfil hematológico, como leucocitosis a expensas de ligera linfocitosis y neutrofilia, alteraciones en la Química sanguínea; incremento en la Enzima Lactato Deshidrogenasa y Fosfatasa Alcalina, resultados alterados en los perfiles de coagulación y marcadores inflamatorios, como niveles altos de Dímero D, Fibrinógeno, Proteína C Reactiva, Velocidad de Sedimentación Globular⁵¹.

Las enfermedades inflamatorias e infecciosas se caracterizan por gran elevación de proteínas hepáticas de fase aguda, entre ellas, la proteína C reactiva (PCR), utilizada para identificar procesos inflamatorios infecciosos; sin embargo, la determinación sérica de esta proteína es altamente inespecífica y muy sensible⁶⁰. Por otro lado, existen otros biomarcadores de infección bacteriana generalizada con expresión sistémica asociadas a incremento de la procalcitonina PCT sérica, no así en enfermedades virales o infección bacteriana localizada o de tipo inflamatorio no infeccioso. La PCT puede ser sintetizada por diferentes tipos de células (como células pulmonares neuroendocrinas del epitelio respiratorio) como respuesta a estímulos proinflamatorios, en particular bacterias. La especificidad es alta, la sensibilidad es menor y ha sido de ayuda para tratar neumonías bacterianas sin esperar a los cultivos e iniciar tratamiento sin demora, limitando el uso de antimicrobianos⁶¹. En conjunto la PCR y la PCT son complementarias en la evaluación de menores con enfermedad pulmonar grave de tipo bacteriano^{60,61}. La baja determinación sérica de procalcitonina en esta serie podría explicarse por la alta sospecha de que el proceso agudo fue de etiología viral. Como respuesta de las enzimas hepáticas se ha estudiado la relación con el incremento del Dímero D en procesos trombóticos agudos, así que una cifra mayor a valor de corte de 500 microgramos /ml es indicativo de proceso trombótico agudo, el cual pudiera tener algún componente desencadenada por la infección relacionada a Sars-CoV-2 y que ya se ha planteado en estudios previos con poblaciones adultas⁶². También la DHL y la fosfatasa alcalina, enzimas hepáticas de respuesta inflamatoria las cuales son inespecíficas, y se elevan conforme el proceso inflamatorio se instaura, fueron evidentes en nuestro estudio y en estudios previos relacionados a infecciones virales, donde se puede inferir la capacidad de estos para generar cuadros agudos hepáticos⁶³, aunque de nueva cuenta cabe señalar que la interpretación de estos valores dependen de un contexto clínico, para encausarlas.

El tratamiento administrado a los casos también tuvo sus peculiaridades, lo más relevante es que al 75% de los casos con resultado para otros virus se les administró de menos un antibiótico, evento que se repitió en los casos con la COVID-19, dato

relevante debido a que, hasta el momento, no existe un tratamiento que inhiba la replicación viral o que antagonice la interacción del virus con el receptor de la ECA 2 identificado y que pertenezca al grupo de los antibióticos^{64,65}.

También es importante señalar que a un 27% de los casos con la COVID-19, se les administró un macrólido, conducta que pudiera estar relacionada a los ensayos clínicos que actualmente continúan pero con menor fortaleza ya que hasta el día de hoy ninguno de ellos ha demostrado disminuir la mortalidad, los días de hospitalización, la prevención de la enfermedad o la presentación de cuadros de severidad en pacientes con la COVID-19 y que en documentos oficiales tanto nacionales como internacionales se posicionan en contra del uso de estos medicamentos, por las mismas causas antes mencionadas⁶⁴; y que otro de los efectos secundarios de la mala prescripción de antimicrobianos es la presión selectiva y generación de cepas bacterianas con perfiles de sensibilidad alterados (resistencia antimicrobiana), lo que pudiera condicionar un efecto deletéreo a corto o a largo plazo en los pacientes que por su condición, pudieran presentar una Infección Asociada a la Atención de la Salud, empeorando su pronóstico.

El uso de antiinflamatorios no esteroideos fue bajo, con un 38% de los casos con SARS-CoV-2, 38% vs 8.3%, que corresponde a los casos con otro aislamiento viral. En cuanto al uso de esteroides, solo se administraron al 1.5% de los casos con SARS-CoV-2, dato a considerar ya que el estudio más grande desarrollado hasta ahora para tratamientos contra la COVID-19 (RECOVERY), no incluye un número suficiente de pacientes a tratar de población pediátrica para manejo con este fármaco y las series de caso o reportes de caso sobre manejo de la enfermedad en esta población particular, no dejan claro el beneficio del uso de esta droga⁶⁵.

Como lo mencionan las guías de manejo para pacientes con criterios de gravedad ante un síndrome de diestrés respiratorio, el uso de oxígeno suplementario es parte de los pilares del tratamiento, el cual también se utilizó, aunque deberíamos ser juiciosos sobre la tendencia del concepto de hipoxia permisible o relativa en SARS-CoV-2 y el beneficio en el uso de sistemas de alto o bajo flujo para la administración de oxígeno⁶⁶. En una mayor proporción se administró oxígeno suplementario a los casos con la COVID-19 vs 67% para otros virus, la Ventilación Mecánica Asistida, donde fue menor su utilización.

El tiempo promedio de uso de ventilador, fue mayor en las mujeres, con una mediana de 18 días, que a comparación de otros estudios donde se reportan promedios de hasta 120 días. Es importante destacar que mientras menos tiempo de exposición tengan los pacientes con ventilación, menor riesgo existirá de los efectos secundarios relacionados a la ventilación prolongada^{66,67}.

La letalidad elevada por el uso de ventilación, pudiera estar relacionada a la complejidad en el manejo de la patología pulmonar persé en pediátricos, al igual que la falta de criterios de mal pronóstico en esta población especial, donde aun falta mayor evidencia sobre el manejo en pacientes con cuadros severos y que condicionan a eventos desastrosos asociadas tanto a cuadros inmunológicos

severos, al igual que afecciones mutiorgánicas derivadas por la infección por SARS-CoV-2^{58,68}.

En comparación con lo que se reporta en otros estudios, las proporciones elevadas de cuadros severos y letalidad por la COVID-19 en población pediátrica es baja 0.08%^{69,70}, independientemente de que en estos estudios la mayor proporción de casos son leves o asintomáticos y muchos de los casos severos presentan alguna comorbilidad.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO:

Un gran problema es que, debido a las características de la enfermedad, muchos de los datos obtenidos fueron de la base de datos y el estudio epidemiológico, es muy probable que algunos datos sobre síntomas o las comorbilidades no se haya recolectado en forma adecuada.

Algunos datos como el estudio de contacto, permitirían definir las condiciones de transmisión de estos patógenos a nivel domiciliario. Así también la falta de datos relacionados con el manejo y evolución, para descartar causas de muerte relacionadas a otras condiciones y no condicionadas inminentemente a la infección por la COVID-19.

CONCLUSIONES:

La proporción más elevada de casos se concentró en los pacientes con la COVID-19, centrándose en menores de un año, y como una comorbilidad presente la obesidad. El tiempo promedio de uso de ventilación mecánica fue mucho mayor al reportado en series de casos previas. La letalidad en este caso, pudiera condicionar otras circunstancias como infecciones intrahospitalarias o deficiencias en los manejos médicos que pudieran ser evaluados de forma retrospectiva para analizar de mejor forma la presentación de este evento, al igual que podría estar subestimada debido a aquellos casos que no tuvieron muestras y por ende no se incluyeron en el estudio.

ANEXOS

Glosario

Caso sospechoso de enfermedad respiratoria aguda: Persona de cualquier edad que en los últimos 10 días haya presentado al menos uno de los siguientes signos y síntomas mayores: tos, fiebre, disnea o cefalea (en menores de 5 años, la irritabilidad puede sustituir la cefalea). Acompañado de al menos uno de los siguientes signos o síntomas: mialgias, artralgias, odinofagia, escalofríos, dolor torácico, rinorrea, anosmia, disgeusia, conjuntivitis.

Caso confirmado por laboratorio: Persona que cumpla con la definición operacional de casos sospechosos y que cuente con diagnóstico confirmado por laboratorio de la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública reconocido por el InDRE.

PCR-TR: Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real.

Covid-19: Enfermedad por coronavirus 2019 (SARS-CoV-2).

SARS-CoV-2: Síndrome Respiratorio Agudo Severo causado por Coronavirus tipo 2.

Coronavirus: Virus de la familia *Coronaviridae*, subfamilia *orthocoronaviridae*, ARN monocatenarios del orden de los Nidovirus.

Virus de la Influenza A: Virus de la familia *Orthomyxoviridae* especie virus influenza A, ARN monocatenario.

Virus de la Influenza B: Virus de la familia *Orthomyxoviridae* especie virus influenza B, ARN monocatenario.

Rinovirus/ Enterovirus Virus de la familia *Picornaviridae* , especies A y B, RNA monocatenario.

Metaneumovirus: Virus de la familia *Paramyxoviridae*, especie M. humano, ARN monocatenario.

Figura 1. Casos de enfermedad respiratoria viral en el Hospital pediátrico La Villa del 01 de febrero al 30 de septiembre del 2020.

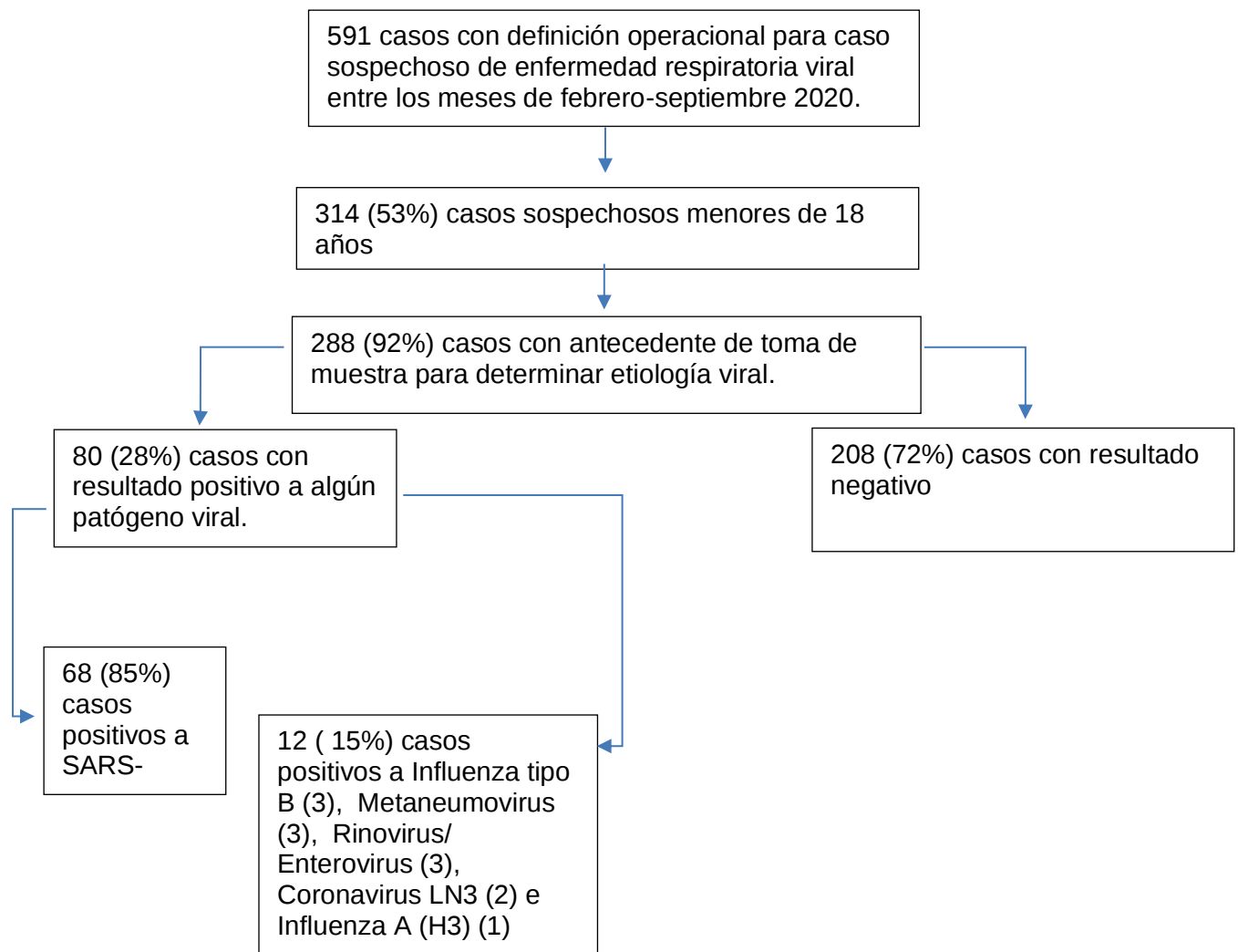


Tabla 1. Distribución de la población estudiada

Variable	Número	%	Número	%
	Masculino		Femenino	
Población	44	55.0	36	45.0
Edad (años)				
Menor 1*	16	36.4	11	30.6
1 a 5	8	18.2	8	22.2
6 a 12	11	25.0	7	19.4
12 a 17	9	20.5	10	27.8

*Desde un día a un año

Tabla 2. Distribución por edad y sexo de las IRAG, entre aquellos que presentaron COVID 19 en comparación con otros virus

COVID 19	Total (68)		Masculino (38)	%	Femenino (30)	%
Menor 1	22	32.4	13	34.2	9	30.0
1 a 5	12	17.6	6	15.8	6	20.0
6 a 12	15	22.1	10	26.3	5	16.7
12 a 17	19	27.9	9	23.7	10	33.3
Otros virus	n (12)		N(6)		N(6)	
Menor 1	5	41.7	3	50.0	2	33.3
1 a 5	4	33.3	2	33.3	2	33.3
6 a 12	3	25.0	1	16.7	2	33.3

Lugar de residencia

Entidad de Residencia	SARS-CoV-2				Otros virus	
	Total (n=80)	%	Número (n=68)	%	Número (n=12)	%
Ciudad de México	54	67.5	45	66.2	9	75
México	24	30	21	30.9	3	25
Jalisco	1	1.25	1	1.5	0	0
Puebla	1	1.25	1	1.5	0	0

Tabla 4. Distribución de las variables continuas.

	n	Mínimo	Máx	Prom.	DE	Med	RI	U MW	"p"
Edad (días hasta años)									
Masculino	44	.0010	17	6	6	4	11.0	706.0	0.41
Femenino	36	.0030	17	7	6	5	12.4		
Tiempo síntomas toma de muestra (días)									
Masculino	44	0	33	7	11	2	6	698.5	0.36
Femenino	36	1	11	5	4	3	8		
Tiempo estancia hospitalaria (días)									
Masculino	44	4	30	13	8	12	11	767.5	0.81
Femenino	36	3	32	19	15	20	27		

Diferencias según diagnóstico

	n	Mínimo	Máx	Prom.	DE	Med	RI	U MW	"p"
Edad (días a años)									
COVID 19	68	1	17	9	5	10	9	77.5	0.028
Otros virus	12	2	11	5	3.4	4	6		
Número de síntomas									
COVID 19	68	0	16	7	3	6	6	282.5*	0.089
Otros virus	12	3	19	10	5	9	8		
Tiempo síntomas toma de muestra (días)									
COVID 19	68	0	33	3.4	5	3	5	385.5	0.76
Otros virus	12	1	7	3	2	2	3.5		
Tiempo estancia hospitalaria (días)									
COVID 19	68	0	32	6.7	8.3	5	8.7	388	0.787
Otros virus	12	0	16	4.5	5	5	6.5		

DE= Desviación estándar

Prom= Promedio

Med=Mediana

RI=Rango Intercuartilar

UMH= U Mann Whitney

**t de student

Tabla 5. Resultados de laboratorios de pacientes confirmados para SARS-COV-2*

n=48	Mínimo	Máximo	Promedio	Desviación estandar	Mediana	Rango intercuartilar
Dímero D	100	5000	2319.2	1839.3	1610	3380
Velocidad de Sedimentación Globular	5	38	17.1	9.4	16	15
INR**	0.88	1.45	1.1	0.1	1.05	0.23
TTP***	17.2	40.5	32.5	6.3	32.5	8.6
Protombina	50	105.9	80.3	151737.0	79.5	25.4
Fibrinógeno	104.9	1680	785273.0	463.8	780.4	780.9
Proteína C reactiva	0	41.2	11.6	12.6	6.9	12.9
Fosfatasa alcalina	51	256	119.7	60.7	101	78
Deshidrogenasa Láctica	121	885	320.4	215.9	252	129
Procalcitonina	0	10	2.3	4.0	0.5	2
Leucocitos	2	36	12.6	9.7	9.4	15
Linfocitos	6	46	22.7	13.0	18.8	22
Neutrófilos	30.5	86.7	66.9	16.8	74.4	26.2
Plaquetas	31	633	257.1	141.9	223	126

*Todos fueron casos positivos a SARS-CoV-2, que contaban con resultados de laboratorio

**NR=Razón Normalizada Internacional

***TTP=tiempo de tromboplastina parcial

Tabla 6. Antecedente de alguna morbilidad entre los casos con COVID 19 y otros virus

Antecedente de alguna morbilidad	Total		COVID 19		Otros virus	
	Número	%	Número	%	Número	%
Ninguno	61	76.3	49	72.1	12	100
Diabetes mellitus	1	1.3	1	1.5	0	0
Cardiopatía	2	2.5	2	2.9	0	0
Trastornos autoinmunitarios	1	1.3	1	1.5	0	0
Obesidad	7	8.8	7	10.3	0	0
Enfermedad del aparato respiratorio	2	2.5	2	2.9	0	0
Enfermedad endócrinos	2	2.5	2	2.9	0	0
Enfermedad del sistema nervioso central	4	5.0	4	5.9	0	0

Tabla 7. Cuadro comparativo de presentación de síntomas entre los que tuvieron COVID 19 comparados con otros virus

	Total (n=80)	COVID-19 (n=68)		Otros virus n=(12)	
	Número	Número	%	Número	%
Tos					
No	54	49	72.1	5	41.7
Si	26	19	27.9	7	58.3
Odinofagia					
No	59	50	73.5	9	75
Si	21	18	26.5	3	25
Disnea					
No	47	40	58.8	7	58.3
Si	33	28	41.2	5	41.7
Irritabilidad					
No	54	47	69.1	7	58.3
Si	26	21	30.9	5	41.7
Diarrea					
No	69	60	88.2	9	75
Si	11	8	11.8	3	25
Dolor torácico					
No	71	59	86.8	12	100
Si	9	9	13.2	0	0
Escalofrío					
No	55	47	69.1	8	66.7
Si	25	21	30.9	4	33.3
Cefalea					
No	59	49	72.1	10	83.3
Si	21	19	27.9	2	16.7
Miagias					
No	62	52	76.5	10	83.3
Si	18	16	23.5	2	16.7
Artralgias					
No	49	37	54.4	12	100
Si	31	31	45.6	0	0
Ataque al estado general					
No	54	47	69.1	7	58.3
Si	26	21	30.9	5	41.7
Polipnea					
No	62	55	80.9	7	58.3
Si	18	13	19.1	5	41.7
Vomito					
No	59	49	72.1	10	83.3
Si	21	19	27.9	2	16.7

Tabla 7a. Cuadro comparativo de presentación de síntomas entre los que tuvieron COVID 19 comparados con otros virus

	Total (n=80)	COVID-19 (n=68)		Otros virus n=(12)	
	Número	Número	%	Número	%
Dolor abdominal					
No	65	55	80.9	10	83.3
Si	15	13	19.1	2	16.7
Conjuntivitis					
No	68	59	86.8	9	75
Si	12	9	13.2	3	25
Fiebre					
No	30	28	41.2	2	16.7
Si	50	40	58.8	10	83.3
Cianosis					
No	68	39	57.3	3	60.1
Si	12	29	42.6	9	40
Anosmia					
No	68	67	98.6	12	100
Si	12	1	1.5	0	0
Disgeusia					
No	68	67	98.6	12	100
Si	12	1	1.5	0	0

Tabla 8. Antecedente de uso de medicamentos entre los pacientes con COVID-19 y Otros virus

	Total (n=80)	COVID-19 (n=68)		Otros virus n=(12)	
Antecedente de uso	Número	Número	%	Número	%
Cefalosporina 1, 2 generación					
No	79	67	98.5	12	100
Si	1	1	1.5	0	0
Cefalosporina 3 generación					
No	65	56	82.4	9	75
Si	15	12	17.6	3	25
Cefalosporina 4a generación					
No	68	68	100	12	100
Si	0	0	0	0	0
Cefalosporina 5a generación					
No	78	66	97.1	12	100
Si	2	2	2.9	0	0
Macrólido					
No	61	50	73.5	11	91.7
Si	19	18	26.5	1	8.3

Betalactámico					
No	78	67	98.5	11	91.7
Si	2	1	1.5	1	8.3
Betalactámico + Inhibidor de Betalactamasas					
No	76	65	95.6	11	91.7
Si	4	3	4.4	1	8.3
Glucopéptido					
No	74	65	95.6	9	75
Si	6	3	4.4	3	25
Aminoglucósido					
No	79	67	98.5	12	100
Si	1	1	1.5	0	0
Nitromidazoles					
No	68	68	100	12	100
Si	0	0	0	0	0
Oxazolidinona					
No	79	68	100	11	98.8
Si	1	0	0	1	1.3
Se administró una Quinolona de 2,3 o 4ta generación					
No	79	67	98.5	12	100
Si	1	1	1.5	0	0

Tabla 8b. Antecedente de uso de medicamentos entre los pacientes con COVID-19 y Otros virus

	Total (n=80)	COVID-19 (n=68)		Otros virus n=(12)	
Antecedente de uso	Número	Número	%	Número	%
Rifampicina					
No	80	68	100	12	100
Si	0	0	0	0	0
Trimetoprima/ Sulfametoxazol					
No	80	68	100	12	100
Si	0	0	0	0	0
Se administró Tetraciclina de 1,2 o 3a generación					
No	80	68	100	12	100
Si	0	0	0	0	0
Carbapenémicos					
No	78	66	97.1	12	100
Si	2	2	2.9	0	0
Lincosamida					
No	79	67	98.5	12	100
Si	1	1	1.5	0	0

Antiviral					
No	76	68	100	8	66.7
Si	4	0	0	4	33.3
Oseltamivir					
No	79	68	100	11	91.7
Si	1	0	0	1	8.3
Amantadina					
No	77	68	100	9	75
Si	3	0	0	3	25
Aciclovir					
No	77	68	100	9	75
Si	3	0	0	3	25
Antipirético/Analgésico					
No	50	39	61.9	11	91.7
Si	25	24	38.1	1	8.3
Esteroides					
No	79	67	98.5	12	100
Si	1	1	1.5	0	0

Tabla 9. Antecedente inicio súbito de síntomas y el uso de oxigenación entre los pacientes con COVID-19 y Otros virus

	Total (n=80)		COVID-19 (n=68)		Otros virus n=(12)	
	Número	%	Número	%	Número	%
Inicio súbito de síntomas						
No	29	36.3	23	33.8	6	50
Si	51	63.8	45	66.2	6	50
Tipo de sistema para Oxigenoterapia						
No	61	76.3	50	73.5	11	91.7
Puntas Nasales	7	8.8	7	10.3	0	0
Ventilación Mecánica	12	15.0	11	16.2	1	8.3

REFERENCIAS:

1. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Brote de neumonía de etiología desconocida en Wuhan, China: El misterio y el milagro. J Med Virol. [Internet] 2020 [citado 21 Sep 2020];92(4):401402. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25678>
2. Yan Y, Shin WI, Pang YX, Meng Y, Lai J, You C, et al. Los primeros 75 días del nuevo coronavirus (SARSCoV2): Avances recientes, prevención y tratamiento. Int J Environ Res Public Health. [Internet] 2020 [citado 10 Sep 2020]; 17(7):2323. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/7/2323>

3. Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ; COVID19 Autores del estudio del esfuerzo sistemático del grupo de revisión urgente (SURGE). Distanciamiento físico, máscaras faciales y protección ocular para prevenir la transmisión de persona a persona del SARSCoV2 y COVID19: Revisión sistemática y metaanálisis. Lancet. [Internet] 2020 [citado 15 Sep 2020]; 395(10242):19731987. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31142-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31142-9/fulltext)
4. Organización Mundial de la Salud. Reportes de Situación, COVID19. WHO . [Internet] 2021 [citado 07 Feb 2021]; Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---9-february-2021>
5. Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología. Comunicado Técnico Diario. COVID19. [Internet] 2021 [citado 07 Feb 2021] Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/615025/Comunicado_Tecnico_Diario_COVID-19_2021.02.09.pdf
6. Bourouiba L. Nubes de gas turbulento y emisiones de patógenos respiratorios: posibles implicaciones para reducir la transmisión de COVID19. JAMA [Internet] 2020 [citado 22 Sep 2020]; 323(18):1873-1838. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763852>
7. Organización Mundial de la Salud. Transmisión de SARS-CoV-2: Implicaciones para las medidas de precaución y prevención de infecciones. WHO [Internet] 2020 [citado 20 Sep 2020] 2020. 3 Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/333390/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Transmission_modes-2020.3-spa.pdf?
8. Petersen E, Koopmans M, Go U, Hamer DH, Petrosillo N, Castelli F., et al. Comparación de SARS-CoV-2 con SARS-CoV e Influenza pandémica. Lancet Infect Dis.[Internet] 2020 [citado 20 Sep 2020]; 9: (20)30484-9 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7333991/pdf/main.pdf>
9. Tyrrell DA, Bynoe ML. Cultivos virales de una proporción elevada de pacientes con gripe. Lancet .[Internet] 2020 [citado 19 Sep 2020];5 (5592): 606-610. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1985339/>
10. Tyrrell DA, Almeida JD, Cunningham CH, Dowdle WR, Hofstad MS, McIntosh K. et al. Coronaviridae. Intervirology. [Internet] 2020 [citado 19 Sep 2020]; 5 (12):76-82. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Abstract/149883>
11. Witte KH, Tajima M, Easterday BC. Características morfológicas y tipo de ácidos nucleicos del virus de las gastroenteritis transmisibles de los cerdos. Arch Gesamte Virusforsch [Internet] 2020 [citado 18 Sep 2020]; 23 (1): 53-70. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF01242114#citeas>

12. Jahangir MA, Muheem A, Rizvi MF. Coronavirus (COVID19): Historia, Conocimientos actuales y medicamentos en desarrollo. Int J Pharm Pharmacol [Internet] 2020 [citado 20 Sep 2020] 2020; 4: 140 Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/340444575_Coronavirus_COVID-19_History_Current_Knowledge_and_Pipeline_Medications
13. Holmes K. V. CORONAVIRUSES (CORONAVIRIDAE). En of Virology. [Internet] 2020 [citado 18 Sep 2020]1999;291-298 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7150129/pdf/main.pdf>
14. Xu RH, He JF, Evans MR, Peng GW, Field HE, Yu DW., et al. Pistas Epidemiológicas del SARS y su origen en China. Emerg Infect Dis. [Internet] 2020 [citado 19 Sep 2020]; 10(6):10307 Disponible en: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/10/6/03-0852_article
15. Guan Y, Zheng BJ, He YQ, Liu XL, Zhuang ZX, Cheung CL. et al. Aislamiento y caracterización de los virus relacionados con coronavirus SARS de animales en el suroeste de China. Science. [Internet] 2020 [citado 17 Sep 2020]; 10;302(5643):2768. Disponible en: <https://science.sciencemag.org/content/302/5643/276>
16. Zaki AM, Van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Aislamiento de un nuevo coronavirus de un paciente con neumonía en Arabia Saudita. N Engl J Med. [Internet] 2020 [citado 20 Sep 2020]; 8;367(19):181420 Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1211721>
17. Bermingham A, Chand MA, Brown CS, Aarons E, Tong C, Langrish C. et al. Enfermedad respiratoria Severa causada por un nuevo coronavirus, en un paciente transferido al Reino Unido desde El medio Oriente. Septiembre 2012. Euro Surveillance [Internet] 2020 [citado 21 Sep 2020];17(40):20290. Disponible en: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/ese.17.40.20290-en>
18. Nishiura H, Endo A, Saitoh M, Kinoshita R, Kinoshita R, Ueno R. Identificación de determinantes de la dinámica de transmisión heterogénea del brote de síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) en la República de Corea, 2015: un análisis epidemiológico retrospectivo. BMJ Open [Internet] 2020 [citado 17 Sep 2020]; ;6(2), e009936. Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/6/2/e009936.full.pdf>
19. Al. Omari, A, Rabaan, A. A, Salih, S, AlTawfiq, J. A., & Memish, Z. A. Brote por MERSCoV: Implicaciones para las infecciones por virus emergentes. Diagnostic microbiology and infectious disease. [Internet] 2020 [citado 20 Sep 2020]; 93(3), 265–285. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0732889318305029?via%3Dihub>

20. Zumla, A., Hui, D. S., & Perlman, S. Síndrome Respiratorio del Oriente. *Lancet*. [Internet] 2020 [citado 18 Sep 2020]; 386(9997), 995–1007. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(15\)60454-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(15)60454-8/fulltext)
21. Balkhy HH, Perl TM, Arabi YM. Medidas de prevención para el Síndrome Respiratorio del Oriente Medio en personal sanitario. *J Infect Public Health*. [Internet] 2020 [citado 18 Sep 2020]; 2016b; 9:208–12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27158023/>
22. Drexler, J. F., Corman, V. M., & Drosten, C. Ecología, evolución y clasificación de los coronavirus aislados de murciélagos después del SARS. *Antiviral research*. [Internet] 2020 [citado 20 Sep 2020]; 101, 45–56. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0166354213003161>
23. Briese, T. Mishra, N. Jain, K. Zalmout, I. S. Jabado, O. J. Karesh, W. B. et al. Cuasi especies de coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio que incluyen homólogos de aislados humanos revelados a través del análisis de genoma completo y virus cultivados de camellos dromedarios en Arabia Saudita. *mBio*. [Internet] 2020 [citado 18 Sep 2020]; 5(3), e0114614. Disponible en: <https://mbio.asm.org/content/5/3/e01146-14>
24. Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS., et al. Enfermedad por Coronavirus 2019 –COVID19. *Clin Microbiol Rev*. [Internet] 2020 [citado 19 Sep 2020]; 33:e0002820 Disponible en: <https://cmr.asm.org/content/33/4/e00028-20>
25. Weiss, S. R., & Leibowitz, J. L. Patogénesis de los Coronavirus. *Avances en la investigación*. [Internet] 2020 [citado 18 Sep 2020]; 81, 85–164. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123858856000092?via%3Dihub>
26. Chen YT, Shao S. C. Hsu C. K ,Wu. IW. Hung. M. J, Chen YC. Incidencia de lesión renal aguda en infección por COVI19: revisión sistemática y metaanálisis. *Crit Care*. [Internet] 2020 [citado 18 Sep 2020]; 24(1):346 Disponible en: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-020-03009-y>
27. XuZ, ShiL, WangY. Hallazgos patológicos del COVID19, asociado al Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo. *Lancet Respir Med*. [Internet] 2020 [citado 19 Sep 2020]; 8(4): 420422. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS2213-2600\(20\)30076-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS2213-2600(20)30076-X/fulltext)
28. Bikdeli, B, Madhavan, M. V, Jimenez, D., Chuich, T., Dreyfus, I., Driggin., et al. Global COVID19. Grupo Colaborativo de Trombosis, Apoyado por el Grupo de Trabajo de la ESC sobre Circulación Pulmonar y Función Ventricular Derecha COVID19 y enfermedad trombótica o tromboembólica: implicaciones para la prevención, la terapia antitrombótica y el seguimiento. *JACC*. [Internet] 2020 [citado 20 Sep 2020]; 75(23), 2950–2973 Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109720350087?via%3Dihub>

29. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI. Blancos de la respuesta celular de linfocitos T. ante SARSCoV2 en humanos con la enfermedad de COVID19 y en personal no expuesto. Cell. [Internet] 2020 [citado 18 Sep 2020]; 181(7):14891501.e15 Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867420306103>
30. Robbiani DF, Gaebler C, Muecksch. Respuesta convergente de anticuerpos al SARSCoV2 en pacientes convalecientes. Nature. [Internet] 2020 [citado 19 Sep 2020]; 584: 437-442 Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2456-9>
31. Organización Mundial de la Salud. Transmisión de SARSCoV2: implicaciones para las medidas de precaución y prevención de infecciones. WHO [Internet] 2020 [citado 20 Sep 2020]; CC BY-NC-SA 3.0 IGO Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/333114>.
32. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR., et al. El período de incubación de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID19) A partir de casos confirmados notificados públicamente: estimación y aplicación. Ann Intern Med. [Internet] 2020 [citado 18 Sep 2020]; 172(9):577-582 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150748/>
33. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX., et al. Características Clínicas de la enfermedad por COVID19 en China. N Engl J Med. [Internet] 2020 [citado 20 Sep 2020]; 382(18):1708-1720 Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2002032>
34. CDC. La caracterización epidemiológica del brote por el nuevo coronavirus 2019 (COVID19) en China. CDC Weekly. [Internet] 2020 [citado 18 Sep 2020]; 2:10 Disponible en: <http://weekly.chinacdc.cn/article/id/e53946e2-c6c4-41e9-9a9b-fea8db1a8f51>
35. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW., et al. Presentación de características, comorbilidades y desenlaces de 5,700 pacientes hospitalizados con COVID19 en Nueva York. JAMA. [Internet] 2020 [citado 17 Sep 2020]; 323(20):2052-2059 Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/issue/323/20>
36. Yamagishi Takuy, Kamiya Hajime, Kakimoto Kensaku, Suzuki Motoi, Wakita Takaji. Estudio descriptivo de brote por COVID19 entre pasajeros y tripulación del crucero Diamond Princess. Euro Surveill. [Internet] 2020 [citado 19 Sep 2020]; 25(23):pii=2000272. Disponible en: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.23.2000272>
37. Lechien JR, Chiesa Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A., et al. Disfunciones olfativas y gustativas como presentación clínica de formas

leves a moderadas de la enfermedad por coronavirus (COVID19): un estudio europeo multicéntrico. Eur Arch Otorhinolaryngol. [Internet] 2020 [citado 20 Sep 2020]; 277(8):22512261. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7134551/pdf/405_2020_Article_5965.pdf

38. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM., et al. Incidencia de eventos trombóticos en pacientes críticos ingresados en el S. de Terapia Intensiva. Thromb Res. [Internet] 2020 [citado 17 Sep 2020]; 191:145147. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7457904/pdf/main.pdf>

39. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Complicaciones cardiovasculares en COVID19. Am J Emerg Med. [Internet] 2020 [citado 20 Sep 2020]; 15041507. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7165109/pdf/main.pdf>

40. ChenYT, ShaoSC, HsuCK, WuIW, HungMJ, Chen YC. Incidencia de falla renal aguda en infecciones por COVID19: revisión sistemática y metaanálisis. Crit Care. [Internet] 2020 [citado 20 Sep 2020]; 24(1):346 Disponible en: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-020-03009-y>

41. MaoL, JinH, WangM. Manifestaciones neurológicas en pacientes hospitalizados con la enfermedad por coronavirus 2019 en Wuhan, China. JAMA Neurol. [Internet] 2020 [citado 20 Sep 2020]; 77(6):19. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2764549>

42. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. El rol de las citosinas incluida la interleucina 6 y el Síndrome de Activación de Macrófagos. En COVID19. Autoimmun Rev. [Internet] 2020 [citado 18 Sep 2020]; 19(6):102537 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32251717/>

43. WangW, XuY, GaoR. Detección de SARSCoV2 en diferentes de especímenes. JAMA. [Internet] 2020 [citado 20 Sep 2020]; 323(18):18431844 Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762997>

44. KucirkaLM, LauerSA, LaeyendeckerO, BoonD, Lessler J. Variaciones de resultados falsos negativos en pruebas de SARSCoV2 basadas en la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa por tiempo desde la exposición. Ann Intern Med. [Internet] 2020 [citado 20 Sep 2020]; 173 (4): 262-267 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32422057/>

45. MariniJJ, GattinoniL. Manejo del Distrés respiratorio por COVID19. JAMA. [Internet] 2020 [citado 18 Sep 2020]; 323(22):2329-2330 Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765302>

46. Hager DN, Krishnan JA, Hayden DL, Brower RG; Síndrome de Distrés Respiratorio. Reducción del volumen tidal en pacientes con lesión pulmonar aguda

Cuando el plateau no se encuentra elevada. *Am J Respir Crit Care Med*. [Internet] 2020 [citado 20 Sep 2020]; 172(10):1241-1245. Disponible en: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.200501-048CP>

47. Organización Mundial de la Salud. Guía provisional para la vigilancia en Salud Pública de COVID-19. WHO. [Internet] 2020 [citado 17 Sep 2020]; 7. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/who2019nCoVsurveillanceguidance2020.7>

48. Secretaría de Salud. Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud., Dirección General de Epidemiología. Lineamientos para la Vigilancia Epidemiológica y por Laboratorio de Enfermedad Respiratoria Viral. www.gob.mx/salud. [Internet] 2021 [citado enero2021]; 552972. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/data/file/552972/Lineamiento_VE_y_Lab_Enf_Viral_20.05.20.pdf

49. Devrim İ, Bayram N. Prácticas de control de enfermedades en población pediátrica con COVID-19: Diferencias con adultos. *Am J Infect Control*. 2020;48(8):933-939. doi:10.1016/j.ajic.2020.05.022.

50. Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, et al. Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico: asociado temporalmente con el SARS-CoV-2 (PIMS-TS): características cardíacas, manejo y resultados a corto plazo en un hospital pediátrico terciario del Reino Unido. *Pediatr Cardiol*. 2020;41(7):1391-1401. doi:10.1007/s00246-020-02391-2.

51. Henry BM, Benoit SW, de Oliveira MHS, et al. Anomalías de laboratorio en niños con enfermedad por coronavirus leve y grave 2019 (COVID-19): análisis y revisión agrupados. *Clin Biochem*. 2020;81:1-8. doi:10.1016/j.clinbiochem.2020.05.012

52. Waltuch T, Gill P, Zinns LE, et al. Características del síndrome de liberación de citocinas postinfecciosas de COVID-19 en niños que acuden al servicio de urgencias. *Am J Emerg Med*. Published online 2020. doi:10.1016/j.ajem.2020.05.058

53. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, et al. Síndrome inflamatorio multisistémico similar a Kawasaki en niños durante la pandemia de covid-19 en París, Francia: estudio observacional prospectivo. *BMJ*. 2020;369:m2094. doi:10.1136/bmj.m2094

54. Oualha M, Bendavid M, Berteloot L, et al. Formas graves y fatales de COVID-19 en niños. *Arch Pediatr*. 2020;27(5):235-238. doi:10.1016/j.arcped.2020.05.010

55. Chen YT, Shao SC, Hsu CK, Wu IW, Hung MJ, Chen YC. Incidencia de lesión renal aguda en la infección por COVID-19: revisión sistemática y metanálisis. *Crit Care*. 2020;24(1):346. doi:10.1186/s13054-020-03009-y
- 56 GargS,KimL,WhitakerM,etal. USCentersfor Disease Control and Prevention. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019—COVID-NET, 14 states, March 1-30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(15): 458-464. doi:10.15585/mmwr.mm6915e3
- 57 Shekerdemian LS, et al. Characteristics and outcomes of children with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian Pediatric intensive care units. *JAMA Pediatr* 2020. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1948.
- 58 Jiehao, C., Jin, X., Daojiong, L., Zhi, Y., Lei, X., Zhenghai, Q., Yuehua, Z., Hua, Z., Ran, J., Pengcheng, L., Xiangshi, W., Yanling, G., Aimei, X., He, T., Hailing, C., Chuning, W., Jingjing, L., Jianshe, W., & Mei, Z. A Case Series of Children With 2019 Novel Coronavirus Infection: Clinical and Epidemiological Features. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2020, 71(6), 1547–1551. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa198>
- 59 Zare-Zardini H, Soltaninejad H, Ferdosian F, Hamidieh AA, Memarpoor-Yazdi M. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children: Prevalence, Diagnosis, Clinical Symptoms, and Treatment. *Int J Gen Med*. 2020;13:477-482. doi: <https://doi.org/10.2147/IJGM.S262098>
- 60 Nicola R. Sproston and Jason J. Ashworth. Rol de la Proteína C Reactiva en infalación e infección. *Frontiers in immunology*. 2018, 9:754. doi: 10.3389/fimmu.2018.00754
- 61 Ashitha L. Vijayan, Vanimaya, Shilpa Ravindran, R. Saikant, S. Lakshmi, R. Kartik and Manoj. G. Procalcitonina: un diagnóstico prometedor marcador de sepsis y terapia con antibióticos. *Journal of Intensive Care*. (2017) 5:51 DOI 10.1186/s40560-017-0246-8
- 62 SanzM, Hernández-TejedorA, GarcíaÁE, RiveraJJ, de Molina Ortiz FJ, CampsAS.Recomendaciones de «hacer» y «nohacer» en el tratamiento de los pacientes críticos ante la pandemia por COVID-19 de los Grupos de Trabajo de la Sociedad Española de Medicina Intensiva Críticay Unidades Coronarias (SEMICYUC).*Med Intensiva*.2020,<http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2020.04.001>
- 63 David H. Adams and Stefan G. Hubscher. Systemic Viral Infections and

Collateral Damage in the Liver American Journal of Pathology, Vol. 168, No. 4, April 2006. American Society for Investigative Pathology DOI: 10.2353/ajpath.2006.051296.

- 64 Secretaría de Salud. 2020. Uso de medicamentos COVID-19 https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2020/08/Uso_medicamentos_COVID_5Ago2020.pdf
- 65 Organización Mundial de la Salud, 2020. Evaluación aleatorizada para el tratamiento de COVID-19 <https://www.recoverytrial.net>
- 66 Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 Does Not Lead to a “Typical” Acute Respiratory Distress Syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2020;201(10):1299-300.
- 67 Tsolaki V, Siempos I, Magira E, Kokkoris S, Zakynthinos GE, Zakynthinos S. PEEP levels in COVID-19 pneumonia. Crit Care. 2020;24(1):303.
- 68 Mustafa NM, A Selim L. Characterisation of COVID-19 Pandemic in Paediatric Age Group: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Virol. 2020;128:104395. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104395>
- 69 Mahmoudi S, Mehdizadeh M, Shervin Badv R, Navaeian A, Pourakbari B, Rostamyan M, et al. The Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children: A Study in an Iranian Children's Referral Hospital. Infect Drug Resist. 2020;13:2649-2655. doi: <https://doi.org/10.2147/IDR.S259064>
- 70 Nadia González-García, América Liliana Miranda-Lora, Juan Garduño-Espinosa, Javier T. Granados-Riverón, Jorge Fernando Méndez-Galván, Jaime Nieto-Zermeño, María F Castilla-Peón .2020. COVID-19 pediatric mortality rates are heterogeneous between countries. Hospital Infantil de México Federico Gómez. mdx September 19, 2020. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.09.17.20196832v2.full.pdf>