



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

TESIS DE POSGRADO

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE PACIENTES
CON COVID-19 HOSPITALIZADOS EN NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA DEL
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA IMSS**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. CLAUDIA SERINE PESTAÑA FONSECA

TUTORA DE TESIS:

DRA. ELIZABETH HERNÁNDEZ ALVÍDREZ

INVESTIGADORA ASOCIADA
DRA. VANIA ZAMARA PRECIADO SÁNCHEZ



CIUDAD DE MÉXICO 2021
No. de registro R-2020-3502-152



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE PACIENTES CON COVID-19
HOSPITALIZADOS EN NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA
RAZA IMSS**

No. de Registro R-2020-3502-152.

DRA. MARÍA TERESA RAMOS CERVANTES
Directora de Educación e Investigación en Salud
UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza
Centro Médico Nacional La Raza, IMSS

DRA. ELIZABETH HERNÁNDEZ ALVÍDREZ
Tutora de tesis
Jefe de Servicio y Profesora Titular del curso de Neumología Pediátrica
UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza
Centro Médico Nacional La Raza, IMSS

DRA. CLAUDIA SERINE PESTAÑA FONSECA
Tesisista
Médica Residente Segundo Año de Neumología Pediátrica
UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza
Centro Médico Nacional La Raza, IMSS

DRA. VANIA ZAMARA PRECIADO SÁNCHEZ
Investigadora Asociada
Médica Residente Segundo Año de Neumología Pediátrica
UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza
Centro Médico Nacional La Raza, IMSS

INVESTIGADORAS

Tesista:

DRA. CLAUDIA SERINE PESTAÑA FONSECA

Alumna de segundo año del curso de especialización en Neumología Pediátrica.
UMAЕ Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico
Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social
Matrícula: 97310594
Tel: 228 777 4927 **e-mail:** serinepf@gmail.com

Tutora de tesis e Investigadora principal:

DRA. ELIZABETH HERNÁNDEZ ALVÍDREZ

Jefe de Servicio y Profesora Titular de Neumología Pediátrica
UMAЕ Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico
Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social
Matrícula: 10129766
Tel: 5557245900 ext 23517; **e-mail:** elizabeth.hernandez@imss.gob.mx

Investigadora Asociada:

DRA. VANIA ZAMARA PRECIADO SÁNCHEZ

Alumna de segundo año del curso de especialización en Neumología Pediátrica.
UMAЕ Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico
Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social
Matrícula: 97310720
Tel: 271 729 9609 **e-mail:** vany_34@hotmail.com



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3502**.
HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS **18 CI 09 002 001**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 027 2017101**

FECHA **Jueves, 17 de diciembre de 2020**

Dra. ELIZABETH HERNÁNDEZ ALVIDREZ

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE PACIENTES CON COVID-19 HOSPITALIZADOS EN NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA IMSS** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

<p>Número de Registro Institucional</p> <p>R-2020-3502-152</p>
--

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

ATENTAMENTE

Dr. Guillermo Careaga Reyna
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3502

[Imprimir](#)

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Handwritten mark

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	7
2. MARCO TEÓRICO.....	9
3. JUSTIFICACIÓN.....	24
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	25
5. OBJETIVOS.....	25
6. MATERIALES Y MÉTODOS.....	26
7. VARIABLES.....	27
8. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.....	27
9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	28
10. RECURSOS.....	28
11. FACTIBILIDAD	29
12. DIFUSIÓN	29
13. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	29
14. RESULTADOS	31
15. DISCUSIÓN.....	39
16. CONCLUSIÓN.....	43
17. ANEXOS.....	44
18. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47

RESUMEN

En diciembre 2019 en Wuhan, China, durante un brote epidémico se identificó un nuevo coronavirus tipo β denominado SARS-CoV-2. La OMS nombró a la enfermedad COVID-19 y en marzo de 2020 la declaró pandemia. **Justificación:** Las manifestaciones clínicas de los adultos difieren a las de los niños, y aún son pocos los estudios reportados de población pediátrica. **Objetivo general:** Medir las características clínicas y epidemiológicas de pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19, hospitalizados en Neumología Pediátrica de la UMAE Hospital General, CMN La Raza IMSS, del 1º de abril al 31 de octubre de 2020. **Diseño del Estudio:** Transversal. **Método:** Se estudiaron pacientes <16 años con sospecha o confirmación de COVID-19 y prueba RT-PCR SARS-CoV-2. Muestreo consecutivo. Se midió género, edad, IMC, síntomas, signos, comorbilidades, contacto con enfermo COVID-19, resultado de la prueba RT-PCR SARS-CoV-2, patrones radiológicos y tomográficos, tratamiento, días de estancia hospitalaria y desenlace. Se formaron dos grupos según el resultado de la prueba. **Análisis estadístico:** mediante el programa Stata v.14 se calcularon medidas de tendencia central y dispersión. Para medir la diferencia entre variables nominales se empleó la prueba de X^2 y para variables cuantitativas continuas con distribución normal la Prueba t de Student; Un valor bimarginal de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. **Resultados:** Se estudiaron 41 pacientes, 26 con prueba positiva (COVID-19 confirmada) y 15 con prueba negativa (no COVID-19). Edad media 7.4 ± 5.5 años (2 meses-15 años). Sexo masculino 54%; media del IMC 18.2 ± 4.5 kg/m², 25% con sobrepeso y 7% obesidad. De 35 casos, el 37% fue un paciente hospitalizado el contacto, 3% la madre y 9% otro familiar. Asintomáticos 12% (con prueba positiva y contacto); el 88% sintomáticos: fiebre (71%), desaturación de O₂ (47%), tos (39%), y dolor abdominal (27%). El 93% con comorbilidad, leucemia 36.6% ($p=0.02$), otras enfermedades neoplásicas 17.1% y estado posquirúrgico 12%. Al ingreso 25% con radiografía de tórax normal, 34.5% patrón reticular fino y 22% patrón alveolar; y 11 pacientes con TC de tórax, el 64% con afectación de múltiples lóbulos. La estancia hospitalaria media 11.8 ± 11.9 días (mínimo 2 y máximo 71 días). Se empleó oxigenoterapia en 63%: puntas nasales 34%, mascarilla reservorio 15% y cámara cefálica 7%; el 7% requirió ventilación mecánica. El 71% recibió antibióticos (41% azitromicina), 51% antivirales, 36% transfusiones y 36% enoxaparina. El 61% egresó al domicilio por mejoría y 24% trasladados a otro servicio para continuar manejo. El 20% requirió envío a UCI. Seis pacientes fallecieron (15%), 4 casos confirmados y 2 del grupo no COVID-19 ($p=0.86$). **Conclusión:** Los resultados de esta muestra pediátrica son muy congruentes con lo reportado en otras series, un factor de riesgo importante fue el inmunocompromiso, se deben reforzar las medidas preventivas. **Palabras clave:** COVID-19, SARS-CoV-2, SDRA, niños, características clínicas, características epidemiológicas.

Abreviaturas:

OMS: Organización Mundial de Salud

ARN: Ácido Ribonucleico

SARS-CoV-2: Coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave

COVID-19: Enfermedad por el virus SARS-CoV-2

SARS: Síndrome respiratorio agudo grave

MERS: Síndrome respiratorio de medio oriente

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

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana.

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

ACE-2: Enzima convertidora de angiotensina 2

SDRA: Síndrome de dificultad respiratoria aguda

IL: Interleucina

TNF: Factor de necrosis tumoral

ALT: Alanina aminotransferasa

AST: Aspartato aminotransferasa

PCR: Proteína C reactiva

TP: Tiempo de protrombina

TTP: Tiempo de tromboplastina parcial

NT-BNP: Péptido natriurético cerebral

TCT: tomografía computada de tórax

MARCO TEÓRICO

En diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan (capital de Hubei), al sureste de China, se detectaron 27 enfermos con síndrome respiratorio agudo de etiología desconocida vinculados a un mercado de productos marinos, siete de ellos fueron reportados graves y en un lapso de 26 días el número incrementó a 41 casos. En esta provincia china, el 31 de diciembre del mismo año se detectó un nuevo coronavirus, que fue identificado el 7 de enero de 2020 inicialmente denominado “2019-nCoV” y actualmente SARS-CoV-2.¹ El 15 de enero de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) realizó las primeras recomendaciones sobre su vigilancia epidemiológica, posteriormente el 11 de febrero 2020 nombró COVID-19 a la enfermedad infecciosa causada por este nuevo coronavirus.²

En Brasil se presentó el primer caso de Latinoamérica el 26 de febrero de 2020, y México reportó el 28 de febrero del mismo año el primer caso confirmado por el nuevo coronavirus en un paciente de 35 años de edad, proveniente de un viaje que realizó a Italia, que fue hospitalizado en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER). Finalmente, el 11 de marzo la OMS declaró la “pandemia por coronavirus”.³

Inicialmente se consideró que el brote de SARS-CoV-2 comenzó a través de una transmisión zoonótica asociada al mercado de mariscos, más tarde se reconoció que la transmisión de humano a humano jugó un papel importante en el brote posterior.⁴

Los coronavirus (CoV) son virus de ARN monocatenario de 80 a 220 nm de diámetro, su envoltura tiene picos en forma de corona de 20 nm de longitud y tienen el genoma más grande entre los virus de ARN conocidos actualmente. Los coronavirus son miembros de la subfamilia Coronavirinae de la familia Coronaviridae y del orden Nidovirales, esta subfamilia se divide en 4 géneros: alfacoronavirus, betacoronavirus, gammacoronavirus y deltacoronavirus.⁵

Los coronavirus α y β solo infectan a los mamíferos, mientras que los coronavirus γ y δ infectan principalmente a las aves, con unos pocos mamíferos infectantes. El género de los β -coronavirus incluye al bat-SARS-like (SL) -CoVZC45, bat-SL-CoVZXC21, al relacionado con el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV), al relacionado con el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) y el nuevo coronavirus SARS-CoV-2.

Los CoV humanos incluyen los coronavirus α (229E y NL63), los coronavirus β (OC43 y HKU1), MERS-CoV, SARS-CoV y SARS-CoV-2.⁶

El SARS-CoV-2 está parcialmente relacionado con el conocido SARS-CoV (~ 79% de similitud) y el MERS-CoV (~ 50% de similitud) según la secuenciación del genoma. Al igual que el SARS-CoV, el SARS-CoV-2 utiliza la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) como su receptor principal, que se expresa ampliamente en el endotelio vascular, el epitelio respiratorio, los monocitos alveolares y los macrófagos. La ruta principal de transmisión es a través de la exposición directa o indirecta del tracto respiratorio. Es de destacar que el SARS-CoV-2 es capaz de replicación activa en los tejidos del tracto respiratorio superior.⁷

EPIDEMIOLOGÍA

La Organización Mundial de Salud (OMS) al 23 de junio de 2020 reportó que en el mundo se han notificado 8'993,659 casos confirmados de COVID-19, y 469,587 fallecimientos por esta causa. A esta fecha se reportaron casos en 215 países, territorios y áreas de las 6 regiones de la OMS.⁸

En México desde que se dio a conocer el brote de COVID-2019 se establecieron medidas de control, para el 09 de enero de 2020 la Dirección General de Epidemiología emitió un aviso preventivo de viajes a China, y posteriormente se publicó el lineamiento estandarizado para la vigilancia epidemiológica y por laboratorio de enfermedad por SARS-CoV-2, en el que se establecieron las definiciones operacionales.⁹

El primer caso de COVID-19 se detectó en México el 27 de febrero de 2020,¹⁰ observándose un crecimiento exponencial, de acuerdo a los datos proporcionados por el gobierno de México al día 25 de Junio del 2020 son 202,951 los casos confirmados acumulados (25,529 activos); la mediana de edad fue de 45 años, con la mayor cantidad de casos entre los 30 y 54 años; el 45% son mujeres y 55% hombres, con 25,060 defunciones acumuladas por COVID-19 (66% hombres, mediana de edad 61 años).¹¹ Las principales comorbilidades principales son Hipertensión arterial sistémica 20.11%, obesidad 19.65%, Diabetes Mellitus 16.50% y Tabaquismo 7.82%.

En las defunciones acumuladas al 25 de junio 2020 el 71% de los casos presentaban una o más comorbilidades,¹¹ las más frecuentemente asociadas fueron Hipertensión Arterial Sistémica 42%, Diabetes 37%, Obesidad 25%, Tabaquismo 8.8%, Insuficiencia renal crónica 6.8%, EPOC 5.3%, Enfermedad cardiovascular 4.9%, Inmunosupresión 2.8%, Asma 2%, VIH o SIDA 0.54%.

A nivel nacional, el 26 de junio de 2020 la Ciudad de México ocupaba el primer lugar con 45,125 casos confirmados acumulados, el 2do lugar por el Estado de México con 32,017 casos, seguido por Tabasco con 9,486 casos, y muy cercanos Veracruz y Puebla con 9,161 y 9,014 respectivamente.¹¹

En cuanto a la población Pediátrica, el 26 de junio del mismo año en México se reportó a nivel nacional 3,421 casos confirmados acumulados en menores de 15 años de edad (hombres 52% y mujeres 48%); ambulatorios fueron 2700 pacientes (79%) y hospitalizados 721 (21%), 35.5% en el rango de edad 0-4 años con 749 casos ambulatorios y 463 hospitalizados; 25% en el grupo de 5-9 años de los cuales fueron 740 ambulatorios y 117 hospitalizados; y 39.5% de 10-14 años con 1211 y 141 casos respectivamente.¹¹

Para la vigilancia epidemiológica se definió:¹²

Caso sospechoso:

Persona de cualquier edad que en los últimos 7 días haya presentado al menos dos de los siguientes signos y síntomas: Tos, fiebre o cefalea (en menores de 5 años de edad puede sustituirse por irritabilidad); acompañados de al menos uno de los siguientes: disnea (dato de gravedad), artralgias, mialgias, odinofagia/ardor faríngeo, rinorrea, conjuntivitis, dolor torácico.

Caso de Infección Respiratoria Aguda Grave:

Toda persona que cumpla con la definición de caso sospechoso de Enfermedad Respiratoria Leve y además presente dificultad respiratoria.

Caso confirmado:

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.

Defunción confirmada:

Persona fallecida 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.

Defunción confirmada por asociación clínico-epidemiológica:

Persona fallecida que cumpla con la definición operacional de caso sospechoso, con resultado de muestra rechazada, no amplificada, no adecuada, no recibida o sin toma de muestra y cumpla con dos o más criterios clínico-epidemiológicos señalados en este lineamiento.

PATOGENIA

El modo primario de infección es la transmisión de persona a persona a través del contacto cercano, que ocurre mediante la pulverización de gotas de individuos infectados a través de su tos o estornudos. La enfermedad por SARS-CoV-2 tiene un período de incubación asintomático probable de entre 2 y 14 días durante el cual se podría transmitir el virus. La rápida propagación de SARS-CoV-2 se ha producido con un índice de reproducción o R0 básico de 2,2-2,6. Esto significa que en promedio cada individuo tiene el potencial de transmitir la infección a otras 2 o 3 personas.¹³

Los coronavirus humanos a través de su proteína espiga se unen a uno de los receptores, éstos pueden ser: para la enzima convertidora de angiotensina, dipeptidil peptidasa 4, aminopeptidasa N y O-acidoacetil siálico, e ingresan a la célula a través de una vía endosómica y/o no endosómica; una vez ingresado, se libera la nucleocápside y el ARN en el citoplasma, se sintetizan las enzimas que participan en la transcripción y replicación del virus, se producen copias ARN de sentido negativo, por medio de ARN subgenómicos se producen las proteínas estructurales que posteriormente serán ensambladas y se libera el virión a través de exocitosis al espacio extracelular.⁹

El coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), puede infectar las células huésped mediante la interacción con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) unida a la membrana en el epitelio respiratorio. La ACE-2 forma parte del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) y sus vías neurohormonales.¹⁴

Las proteínas virales de los coronavirus se encuentran embebidas en una membrana lipídica que es originada de la célula infectada. Internamente, la partícula viral está constituida por una proteína adicional conocida como Nucleoproteína (N), la cual se une al ARN viral en una estructura helicoidal similar a una cuerda con cuentas, protegiendo así al ARN de su degradación.

Generalmente los coronavirus se replican primordialmente en las células epiteliales del tracto respiratorio inferior y en menor medida en las células de las vías respiratorias superiores; es por eso que la transmisión ocurre principalmente de pacientes con enfermedad reconocida y no de pacientes con signos leves e inespecíficos, es decir, que se cree que la propagación ocurre solo después de que se presentan signos de enfermedad del tracto respiratorio inferior.¹⁵

Sobre la base de un análisis de conjuntos de datos de secuenciación de ARN unicelular derivados de los principales sistemas fisiológicos humanos, los órganos

considerados más vulnerables a la infección por SARS-CoV-2 debido a sus niveles de expresión de ACE2 son los pulmones, el corazón, el esófago, los riñones, la vejiga y el íleon. Esto puede explicar las manifestaciones extrapulmonares asociadas a la infección. La menor expresión de ACE2 en el epitelio nasal de los niños de menos de 10 años en comparación con los adultos podría explicar por qué la COVID-19 es menos prevalente en los niños; sin embargo, se requiere más investigación al respecto.¹⁶

En pacientes con enfermedad grave, se han observado respuestas aberrantes del interferón (IFN), de los genes estimulados con interferón (ISG) y también de algunas citoquinas, esto en comparación con individuos sanos. El SARS-CoV-2 induce IFN tipo I retrasado, que ocasiona pérdida del control viral en una fase temprana (hasta 48 horas después de la infección); el resultado clínico se manifiesta con edema pulmonar e hipoxia severa, por acumulación de células inflamatorias en los pulmones, que puede progresar a fibrosis de fase tardía del Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA), respuestas de inflamación sistémica y falla orgánica múltiple. De acuerdo con la progresión del SDRA, las principales dianas del SARS-CoV-2 son las células ciliadas del epitelio de las vías respiratorias y los neumocitos alveolares de tipo II. El SDRA también está asociado con la inducción de citocinas inflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8, CXCL-10 y TNF α), muchas de las cuales se expresan de forma importante en los pulmones de los pacientes con SARS. Finalmente, se ha demostrado que los anticuerpos dirigidos contra la proteína N del SARS-CoV-2 (una proteína altamente inmunogénica y expresada en abundancia durante la infección) son de corta duración en pacientes convalecientes de SARS-CoV-2, y las respuestas de las células T propician una protección a largo plazo, inclusive hasta 11 años después de la infección, por lo que las respuestas de las células T contra las proteínas estructurales S y N son las más dominantes y duraderas.¹⁷

MECANISMO DE TRANSMISIÓN

La principal fuente de infección son los pacientes infectados por SARS-CoV-2. Los humanos pueden infectarse fácilmente por las gotas respiratorias que contienen el virus, (aerosoles >5 μ m) en distancias cortas (1.5-2 m) cuando los pacientes tosen, hablan o estornudan; el contacto prolongado es el de mayor riesgo, siendo menos probable el contagio a partir de contactos casuales. Por lo tanto, se supone que las infecciones naturales ocurren por vía respiratoria. Sin embargo, también el contacto próximo con boca, nariz o conjuntiva ocular a través de manos contaminadas de superficies como juguetes y picaportes favorece el contagio; se ha descrito recientemente que el SARS-CoV-2 puede persistir en plásticos y acero inoxidable hasta más de 72 horas. También pueden existir contagios a partir de pacientes

asintomáticos e incluso a partir de personas en período de incubación de la enfermedad.¹⁸

Los procedimientos médicos que inducen la producción de aerosol aumentan el riesgo de transmisión, entre ellos están¹⁹:

- a) Intubación endotraqueal
- b) Broncoscopía
- c) Aspiración abierta
- d) Administración de un fármaco por nebulización
- e) Ventilación manual antes de la intubación
- f) Giro del paciente a decúbito prono
- g) Desconexión del paciente de un ventilador
- h) Ventilación no invasiva con presión positiva
- i) Traqueostomía
- j) Reanimación cardiopulmonar

La ruta fecal-oral puede ser posible, pero poca evidencia lo respalda. El SARS-CoV-2 parece compartir el modo de transmisión con el SARS-CoV y el MERS-CoV, ya que se propaga principalmente a través de la secreción respiratoria o las gotas. Se ha detectado ARN del SARS-CoV-2 en heces, sangre y orina de pacientes con COVID-19, pero aún se desconoce si es posible la transmisión a través de dicho medio.⁵

Se ha documentado en heces la presencia del virus SARS-CoV-2 por RT-PCR en pacientes pediátricos asintomáticos.²⁰ Y en pacientes con COVID-19 confirmado se ha documentado la excreción del virus en heces hasta por 13 días.²¹

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El virus del SARS-CoV-2 afecta principalmente al sistema respiratorio, aunque también están involucrados otros sistemas de órganos. Los síntomas relacionados con la infección del tracto respiratorio inferior, como fiebre, tos seca y disnea, se informaron en la serie de casos iniciales de Wuhan, China.²² Además, se observó dolor de cabeza, mareos, debilidad generalizada, vómitos y diarrea. Ahora se reconoce ampliamente que los síntomas respiratorios de COVID-19 son extremadamente heterogéneos, que van desde síntomas mínimos hasta hipoxia significativa con SDRA. En el informe de Wuhan mencionado anteriormente, el tiempo entre el inicio de los síntomas y el desarrollo de SDRA fue tan corto como 9 días, lo que sugiere que los síntomas respiratorios podrían progresar rápidamente.⁴ Según los datos epidemiológicos actuales, el período de incubación de las infecciones SARS-COV-2 varía de 1 a 14 días, en su mayoría de 3 a 7 días.⁶ La

fiebre y los síntomas respiratorios, por lo regular, aparecen 3–7 días después de la exposición al virus.⁵

Los niños infectados pueden ser asintomáticos o tener fiebre, tos seca y fatiga. Algunos pacientes experimentan síntomas gastrointestinales, como molestias abdominales, náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea. La mayoría de los niños infectados tienen manifestaciones clínicas leves y generalmente tienen un buen pronóstico. Por lo general, se recuperan dentro de 1 a 2 semanas después del inicio de la enfermedad.²³ Los bebés y los niños suelen ser más susceptibles a las complicaciones, sin embargo, hasta ahora, han experimentado tasas de enfermedad COVID-19 inferiores a las esperadas, con poca frecuencia experimentan una enfermedad grave por COVID-19 en comparación con los adultos,²⁴ y las muertes en niños parecen ser poco frecuentes.²⁵

Existe un amplio espectro de manifestaciones clínicas en la edad pediátrica, las cuales pueden clasificarse de la siguiente manera:

1. Infección asintomática (infección silenciosa). Niños que dieron positivo para SARS-CoV-2, pero sin manifestaciones de síntomas clínicos o hallazgos anormales de imágenes de tórax.
2. Infección aguda del tracto respiratorio superior. Niños con fiebre, tos, dolor faríngeo, congestión nasal, fatiga, cefalea, mialgias o molestias, etc., y sin signos de sepsis ni neumonía por imágenes de tórax.
3. Neumonía leve. Niños con o sin fiebre, con síntomas respiratorios como tos; e imágenes de tórax que indican neumonía, pero que no alcanzan los criterios de neumonía grave.
4. Neumonía severa. Cumplir cualquiera de los siguientes criterios:
 - a) Aumento de la frecuencia respiratoria: ≥ 70 veces/min (< 1 año), ≥ 50 veces/min (≥ 1 año) (después de descartar los efectos de la fiebre y el llanto)
 - b) Saturación de oxígeno $< 92\%$
 - c) Hipoxia: respiración asistida, dificultad respiratoria (quejido espiratorio, aleteo nasal), cianosis, apnea intermitente
 - d) Alteración de la conciencia: somnolencia, coma o convulsiones
 - e) Rechazo de alimentos o dificultad para alimentarse, con signos de deshidratación.
5. Casos críticos. Aquellos que cumplen con cualquiera de los siguientes criterios y requieren atención en la unidad de cuidados intensivos:
 - a) Insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica
 - b) Conmoción
 - c) Combinación de los anteriores con la falla de otros órganos

FACTORES DE RIESGO

Los riesgos de presentar cuadros graves y de fallecer son más elevados en las personas con factores de riesgo: edad avanzada, hipertensión arterial, enfermedad cardíaca congénita, hipoplasia pulmonar bronquial, anomalía del tracto respiratorio, neumopatías crónicas (asma), nivel anormal de hemoglobina, desnutrición severa, deficiencia inmunológica o estado inmunocomprometido (cáncer). Aquellos con factores de riesgo y que cumplan cualquiera de los siguientes criterios pueden convertirse en casos graves:⁶

- Disnea
- Taquipnea: frecuencia respiratoria >50 veces/min en niños de 2–12 meses; >40 veces/min para 1–5 años; >30 veces/min en pacientes mayores de 5 años (después de descartar los efectos de la fiebre y el llanto)
- Fiebre alta persistente durante 3 a 5 días
- Mala respuesta mental, letargo, alteración de la conciencia y otros cambios de conciencia
- Aumento anormal de los índices enzimáticos, como enzimas miocárdicas, enzimas hepáticas, lactato deshidrogenasa
- Acidosis metabólica inexplicable
- Hallazgos en imágenes de tórax que indican infiltración bilateral o multilobular, derrame pleural o progresión rápida de afecciones durante un período muy corto
- Bebés menores de 3 meses
- Complicaciones extrapulmonares
- Coinfección con otros virus y/o bacterias

Se han descrito grupos de niños y adolescentes en Europa y en Norteamérica que ingresaron a unidades de cuidados intensivos aquejados de un cuadro inflamatorio multisistémico, de características similares a la enfermedad de Kawasaki y al síndrome de choque tóxico. En los informes de casos y las series pequeñas registradas se han descrito cuadros clínicos agudos acompañados de un síndrome hiperinflamatorio que evoluciona a insuficiencia multiorgánica y choque. Las hipótesis iniciales, basadas en los resultados de laboratorio, apuntan a que este síndrome puede estar relacionado con COVID-19. Los niños han sido tratados con antiinflamatorios, incluidos corticoides e inmunoglobulina por vía parenteral. La definición preliminar del síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19 es:²⁶

- a) Niños y adolescentes de 0 a 19 años con fiebre desde hace tres días o más.
- b) Y dos de los criterios siguientes:
 1. Erupción cutánea o conjuntivitis no purulenta bilateral o signos de inflamación mucocutánea (boca, manos o pies)
 2. Hipotensión o choque

3. Características de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (incluidos signos ecocardiográficos o valores elevados de troponina/NT-proBNP)
 4. Problemas de coagulopatía (a partir del TP, el TTPa o de valores elevados de dímeros D)
 5. Problemas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal)
- c) Con valores elevados de marcadores de inflamación: VSG, proteína C reactiva o procalcitonina.
 - d) Sin ninguna otra causa microbiana evidente de inflamación, incluida la septicemia bacteriana y los síndromes de choque tóxico estafilocócico o estreptocócico.
 - e) Con pruebas de COVID-19 (RT-PCR, pruebas antigénicas o serología) positivas o posible contacto con un enfermo de COVID-19

En todos los pacientes se debe hacer un diagnóstico diferencial para distinguir el SARS-COV-2 del virus de la influenza, el virus de la parainfluenza, el adenovirus, el virus sincitial respiratorio, el rinovirus, el metapneumovirus humano, el coronavirus del SARS y otras infecciones virales conocidas, así como micoplasma pneumoniae y la neumonía por clamidia y la neumonía bacteriana. La coinfección de SARS-COV-2 con otros virus y/o bacterias debe considerarse en el diagnóstico.⁶

Se propuso la siguiente clasificación de COVID-19, como se muestra en la tabla1:²²

tabla 1	
Clasificación de pacientes con COVID-19.	
Asintomático	Prueba de ácido nucleico COVID positiva. Sin ningún síntoma ni signo clínico y la imagen torácica es normal.
Leve	Síntomas de infección aguda del tracto respiratorio superior (fiebre, fatiga, mialgia, tos, dolor de garganta, secreción nasal, estornudos) o síntomas digestivos (náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea)
Moderado	Neumonía (fiebre frecuente, tos) sin hipoxemia evidente, TC de tórax con lesiones.
Grave	Neumonía con hipoxemia (SpO2 <92%)
Crítico	El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) puede presentar shock, encefalopatía, lesión miocárdica, insuficiencia cardíaca, disfunción de la coagulación y lesión renal aguda.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la enfermedad por COVID-19 se realiza mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (reverse transcription polymerase chain reaction [RT-PCR]) con la detección de ácidos nucleicos del SARS-CoV-2 o mediante la secuenciación del gen viral. Se pueden emplear muestras de frotis faríngeo o nasofaríngeo, esputo, heces o sangre. También se puede aislar el virus en cultivos de células epiteliales respiratorias, pero esto se realiza exclusivamente en laboratorios especializados. Por tanto, el cribado por RT-PCR se considera la prueba de laboratorio de referencia para el diagnóstico de COVID-19. En algunos casos se han documentado falsos negativos, que probablemente se produzcan por material viral inadecuado en la muestra o por problemas técnicos durante la extracción de ácido nucleico.¹⁸

Las pruebas de diagnóstico (que generalmente incluyen un hisopo nasofaríngeo) pueden ser inexactas de dos maneras. Un resultado falso positivo etiqueta erróneamente a una persona infectada, con consecuencias que incluyen cuarentena innecesaria y rastreo de contactos. Los resultados falsos negativos son más importantes porque las personas infectadas, que pueden ser asintomáticas, pueden no aislarse y pueden infectar a otras personas.²⁷

El diseño de un estándar de referencia para medir la sensibilidad de las pruebas de SARS-CoV-2 en personas asintomáticas es un problema no resuelto que necesita atención urgente para aumentar la confianza en los resultados de las pruebas con fines de rastreo o detección de contactos.

La seroconversión de anticuerpos se observó en el 93%. Las pruebas de RT-PCR de muestras respiratorias tomadas en los días 1 a 7 de hospitalización fueron positivas al SARS-CoV-2 en al menos una muestra del 67% de los pacientes.

Los datos disponibles sugieren que muchos parámetros de laboratorio están alterados en pacientes con COVID-19, las anomalías más frecuentes reportadas en la literatura internacional han sido linfopenia, aumento de los valores de PCR, incremento de DHL y dímero D, así como bajas concentraciones de albúmina sérica y hemoglobina, las anomalías de laboratorio predictivas de resultados adversos son:²⁸

- Aumento del recuento de glóbulos blancos
- Aumento del recuento de neutrófilos.
- Disminución del recuento de linfocitos
- Disminución de la albúmina.

- Aumento de la lactato deshidrogenasa (DHL)
- Aumento de alanina aminotransferasa (ALT)
- Aumento de aspartato aminotransferasa (AST)
- Aumento de la bilirrubina total
- Aumento de creatinina
- Aumento de troponina cardíaca
- Dímero D aumentado
- Aumento del tiempo de protrombina (PT)
- Procalcitonina aumentada
- Aumento de la proteína C reactiva (PCR)

En cuanto a la procalcitonina no parece estar alterada en pacientes con COVID-19 al ingreso, pero el aumento progresivo de su valor aparentemente refleja un peor pronóstico. Esto no es inesperado, los niveles séricos de procalcitonina suelen ser normales en pacientes con infecciones virales (o sepsis viral), mientras que su aumento gradual probablemente refleja la sobreinfección bacteriana, lo que puede contribuir a impulsar el curso clínico hacia una progresión desfavorable.

Con relación a las pruebas de hemostasia, la evidencia de que los criterios de laboratorio para diagnosticar coagulación intravascular diseminada están presentes en casi las tres cuartas partes de los pacientes que murieron, subraya el papel crítico de estas pruebas, lo que sugiere que su evaluación debe considerarse una parte rutinaria del monitoreo de pacientes con COVID-19.

El análisis de gases sanguíneos, ayuda a valorar el grado de oxigenación del paciente; en caso de un incremento del ácido láctico, se puede presumir que el paciente tiene alto riesgo de alteraciones en su oxigenación.

El dímero-D aumenta en casos de gravedad y su elevación está asociada con formación de microtrombos y desórdenes de la adhesión plaquetaria en sangre periférica. La elevación del dímero D, junto con la linfopenia, parecen ser factores de peor pronóstico.²⁹

HALLAZGOS RADIOGRÁFICOS

En los casos sospechosos o confirmados debe realizarse un examen de rayos X de tórax lo antes posible. En la etapa inicial de la enfermedad, las imágenes del tórax muestran múltiples lesiones radio-opacas pequeñas y cambios intersticiales, que son obvios en la periferia pulmonar, y se deterioran aún más hasta convertirse en opacidad bilateral múltiple de vidrio esmerilado. La consolidación pulmonar puede ocurrir en casos severos. El derrame pleural rara vez se ve.⁶

La utilidad diagnóstica de la radiografía de tórax en los estadios iniciales de la enfermedad es limitada, ya que se ha descrito que pueden no detectarse hallazgos patológicos en la radiografía que sí son identificables en la tomografía computada de tórax (TCT). La afectación en vidrio deslustrado, ya sea de forma aislada o en combinación con consolidaciones pulmonares es el hallazgo más común en la TCT. Otros hallazgos son el engrosamiento de septos interlobulillares, las bronquiectasias, el engrosamiento pleural, el patrón en empedrado, el predominio de la afectación bilateral de lóbulos inferiores y la localización periférica y posterior.¹⁸

El término opacidad en vidrio deslustrado (OVD) describe la opacificación parenquimatosa pulmonar con menor atenuación respecto a la consolidación, en la que se siguen diferenciando los vasos pulmonares y las paredes de los bronquios del parénquima afectado, por lo que la TCT es más sensible en su detección que la radiografía de tórax.¹⁸

La consolidación se refiere a la ocupación del espacio aéreo por productos patológicos (pus, agua, sangre, etc.). Aparece como un aumento homogéneo de la atenuación parenquimatosa pulmonar (aumento de densidad) que oculta los márgenes de los vasos y las paredes de las vías respiratorias. Puede presentar el signo del broncograma aéreo, que se refiere a la visualización de las luces bronquiales con aire en el seno de una opacidad parenquimatosa pulmonar e implica, por tanto, la permeabilidad de las vías respiratorias.¹⁸

El patrón en empedrado (crazy-paving, en inglés) se caracteriza por un engrosamiento de los septos inter e intralobulillares superpuesto al vidrio deslustrado, simulando un suelo de adoquines, hallazgo que también se identifica con mucha mayor facilidad en la TCT que en la radiografía de tórax.¹⁸

La cavitación es un espacio lleno de aire tras necrosis del parénquima, en este caso inflamatoria, que se visualiza como un área de radiolucencia o baja atenuación en el seno de una consolidación pulmonar. El signo del halo es una opacidad en vidrio deslustrado alrededor de un nódulo o masa.¹⁸

En cuanto a los hallazgos en tomografía computada de adultos es frecuente que la afectación sea bilateral y multilobar, de distribución predominantemente periférica y en segmentos posteriores. Aunque el patrón de vidrio deslustrado es lo más frecuentemente encontrado, lo más típico fue una combinación de vidrio deslustrado, engrosamiento septal y consolidación en mayor o menor medida.³⁰ En pacientes pediátricos los hallazgos reportados por orden de frecuencia fueron vidrio deslustrado aislado (29.6%), consolidación aislada (20.4%), consolidaciones bilaterales 14.6%, lesiones intersticiales 0.7%, derrame pleural 0.7%, pulmón blanco

0.5% y adenopatías fueron muy poco frecuentes. Niños con síntomas respiratorios graves pueden tener lesiones lobares múltiples bilaterales y pulmón blanco.³¹

El tromboembolismo pulmonar agudo en COVID-19 se ha comunicado como una complicación. Otra forma de presentación poco frecuente es el patrón de neumonía organizada, incluyendo el signo del halo inverso que consiste en un área de vidrio deslustrado rodeada por un anillo completo o casi completo de consolidación.¹⁸

TRATAMIENTO

Por el momento, no se dispone de suficientes ensayos clínicos controlados aleatorizados para recomendar un tratamiento específico contra la infección por SARS-CoV-2 para casos sospechosos o confirmados.¹⁷

El uso de corticoesteroides ha sido controvertido,^{32, 33} en pacientes con neumonía por virus como influenza y MERS-CoV se ha asociado con mayor mortalidad, infecciones secundarias y descontrol metabólico (hiperglicemias, hipernatremia). Estudios en los que se han utilizado corticoesteroides en pacientes con COVID-19 y sepsis, se ha observado como desventaja que prolongan la salida del virus de la vía respiratoria. El uso de corticoesteroides no se ha recomendado en pacientes con neumonía viral, con excepción de exacerbación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma. El reporte preliminar reciente de un ensayo clínico controlado aleatorizado que incluyó a 2104 pacientes que recibieron dexametasona mostró un beneficio estadísticamente significativo en la reducción de la mortalidad en pacientes que habían requerido ventilación mecánica o solo oxigenoterapia, pero no así en pacientes que no presentaron síntomas respiratorios.³⁴

El remdesivir es un antiviral análogo de nucleótidos, el cual inhibe la ARN polimerasa viral evitando la replicación en las células. Se encontró que presenta actividad contra SARS-CoV-2 in vitro con los antecedentes de uso en SARS y MERS-CoV, también se observó disminución de la carga viral a partir del día cuatro de su uso, pero es demasiado pronto para concluir el efecto antiviral directo contra SARS-CoV-2.³⁵

La hidroxicloroquina a diferencia de la cloroquina tiene un grupo hidroxilo, es menos tóxica que la cloroquina; ambos son fármacos antimaláricos utilizados en patologías autoinmunes, se ha estudiado su potencial acción antiviral que aumenta el pH endosómico requerido para el virus, además interfiere con la glicosilación de células receptoras de SARS-CoV. Estudios preliminares sugieren un efecto sinérgico de la combinación de hidroxicloroquina (200 mg tres veces/día por 10 días) y azitromicina (dosis de carga 500 mg y 250 mg/día por cuatro días); en estudios de muestras

pequeñas mostraron una reducción y desaparición de carga viral en pacientes con COVID-19.³⁶

El lopinavir/ritonavir es un antiviral inhibidor de la proteasa. Se ha encontrado actividad in vitro contra SARS-CoV y MERS-CoV. En la actual pandemia de COVID-19 se describió el uso del lopinavir-ritonavir a una dosis de 400 mg y 100 mg, respectivamente dos veces al día por 14 días, sin mostrar ningún beneficio en mejoría clínica ni en mortalidad. Estudios a futuro pueden ayudar a confirmar o excluir la posibilidad de un beneficio.³⁷

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al receptor celular de la interleucina-6 (IL-6) e impide la transducción de señales; ha sido estudiado en ensayos clínicos; sin embargo, sólo en un pequeño grupo mostró mejoría, pero en otro grupo mostró empeoramiento de los síntomas, progresión de hipoxemia y mortalidad.³⁸

Los interferones son citocinas que median la actividad antiviral, antiproliferativa e inmunomoduladora en respuesta a infecciones virales y otros inductores biológicos. Se ha estudiado la aplicación de interferón para COVID-19 sin presentar resultados alentadores in vivo de la reducción de la carga viral ni disminución de mortalidad en comparación con estudios in vitro, por lo que no se recomienda su uso para esta enfermedad.³⁹

La nitazoxanida es un agente antiparasitario de amplio espectro, con propiedades antivirales (también de amplio espectro), que se encuentra en fase de desarrollo clínico para el tratamiento de la influenza y otras infecciones virales. La nitazoxanida tiene actividad in vitro contra el MERS-CoV y otros coronavirus. Inhibe la expresión de proteína viral de neuraminidasa, suprime la producción de citoquinas proinflamatorias en células mononucleares de sangre periférica e inhibe la producción de interleucinas; no obstante, se requiere probar su eficacia clínica contra el COVID-19.⁴⁰

En casos graves, también se ha utilizado inmunoglobulina humana intravenosa a dosis de 1 g/kg/día durante dos días, o bien, 400 mg/kg/día durante cinco días.¹⁷

Por su parte, la ivermectina (un agente antiparasitario de amplio espectro) recientemente ha demostrado actividad antiviral in vitro (no in vivo) contra el SARS-CoV-2; tras administrar este agente dos horas después de la infección, consigue reducciones del ARN viral de ~5000 veces a las 48 horas. En virtud de lo anterior, algunos países lo están usando como una alternativa para el tratamiento del COVID-19, administrado dos tabletas de 6 mg (para pacientes con <80 kg de peso) o tres

tabletas de 6 mg como dosis única al día (en pacientes con >80 Kg de peso); en ambos casos, la dosis se repite a las 24 horas, sin sobre pasar los 36 mg, para completar dos días de tratamiento.⁴¹

El plasma de pacientes convalecientes se ha administrado en forma temprana, después del inicio de los síntomas, para el tratamiento de infección por SARS-CoV2, observando reducción de la probabilidad de mortalidad después del tratamiento en comparación con placebo o ninguna terapia. La Comisión Nacional de Salud de China hizo un llamado a los pacientes convalecientes de COVID-19. El plasma de convalecientes debe recogerse dentro de las dos semanas posteriores a la recuperación para garantizar un título de anticuerpos de alta neutralización. La dificultad para obtener plasma durante la convalecencia limita su aplicación clínica. Se necesitan ensayos clínicos bien diseñados para evaluar aún más la eficacia y la seguridad de esta terapia en pacientes con infección por COVID-19.⁴²

JUSTIFICACIÓN

En diciembre 2019 en Wuhan, China se alertó de un brote epidémico por un nuevo coronavirus tipo b genéticamente diferente de los que producen el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS) (SARS-CoV) y el Síndrome Respiratorio Severo del Medio Oriente (MERS) (MERS-CoV), altamente contagioso, de transmisión por vía respiratoria, contacto directo, vía fecal-oral y también transmisión vertical neonatal. Posteriormente en diversos países se confirmaron focos epidémicos de pacientes enfermos por este virus, la Organización Mundial de Salud nombró a la enfermedad COVID-19 y el 11 de marzo de 2020 la declaró pandemia.

Se definió como caso sospechoso a aquella persona que en los últimos 7 días presentó al menos dos de los siguientes síntomas y signos: Tos, fiebre, cefalea (irritabilidad en menores de 5 años) y al menos uno de los siguientes: disnea, artralgias, mialgias, odinofagia, rinorrea, conjuntivitis y/o dolor torácico. Se denominó caso confirmado a quien cumplió la definición operacional de caso sospechoso y tuvo una prueba de RT-PCR para SARS-CoV2 positiva.

En varios estudios epidemiológicos se observó que la población más afectada correspondió a los mayores de 20 años, y que en la edad pediátrica la mayor incidencia se reportó en los menores de un año y en mayores de 11 años, siendo los grupos de riesgo los pacientes con inmunosupresión, enfermedad pulmonar crónica, cardiovascular, nefropatía, hepatopatías, hematológica y alteraciones metabólicas.

Las manifestaciones clínicas variaron desde un resfriado leve hasta una enfermedad grave o simplemente los infectados evolucionaron asintomáticos; también se observó que la mayoría de los niños presentó síntomas leves.

Al momento del estudio se conocía poco de la enfermedad, no existía un medicamento específico para el tratamiento y estaban en desarrollo las vacunas para esta enfermedad con indicación de uso de emergencia. En la literatura internacional y nacional se publicaron algunas series de casos y muy pocas incluyeron niños con enfermedad grave.

En Neumología Pediátrica de la UMAE Hospital General del Centro Médico Nacional (CMN) La Raza IMSS, por tratarse de un servicio de referencia de tercer nivel, se hospitalizaron niños graves con sospecha o confirmación de COVID 19 y comorbilidades importantes, lo que hizo necesario medir las características clínicas y epidemiológicas de estos pacientes que se atendieron durante el periodo de abril a octubre de 2020, para comparar los resultados con lo referido en otras publicaciones, y proporcionar información útil que pueda contribuir a desarrollar

futuros ensayos clínicos controlados que permitan establecer protocolos de diagnóstico y tratamiento.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19 que fueron hospitalizados en Neumología Pediátrica, de la UMAE Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza IMSS, del 1º de abril al 31 de octubre de 2020?

OBJETIVOS

1. OBJETIVO GENERAL

Medir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19 que se hospitalizaron en Neumología Pediátrica de la UMAE Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza IMSS, del 1º de abril al 31 de octubre de 2020.

2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Identificar el género más frecuente.
- b) Medir la edad media.
- c) Medir el porcentaje de identificación de contactos con un persona sospechosa o confirmada de COVID-19.
- d) Medir síntomas y signos
- e) Describir las comorbilidades
- f) Medir el porcentaje de pruebas de RT-PCR para SARS-Cov-2 positivas.
- g) Medir la frecuencia de los patrones radiológicos y de la TC de tórax.
- h) Identificar los medicamentos empleados en el tratamiento.
- i) Medir los días de ventilación mecánica.
- j) Medir los días de estancia hospitalaria.
- k) Medir el desenlace de los casos, según egreso por mejoría o defunción.

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Diseño del Estudio

Observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal.

UNIVERSO DE TRABAJO

Expedientes de pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19 que se hospitalizaron en el servicio de Neumología Pediátrica de la UMAE Hospital General, Centro Médico Nacional La Raza del IMSS, en el periodo del 1º de abril al 31 de octubre de 2020.

UBICACIÓN ESPACIO TEMPORAL

El estudio se realizó en el servicio de Neumología Pediátrica de la UMAE Hospital General, Centro Médico Nacional La Raza del IMSS.

TAMAÑO DE MUESTRA

Por tratarse de una enfermedad emergente se tomó la totalidad del universo, no se consideró necesario establecer el tamaño de la muestra.

Tipo de Muestreo: Por casos consecutivos. Se eligió todos los expedientes clínicos de los pacientes que cumplieron los criterios de selección.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes menores de 16 años que se hospitalizaron por sospecha de COVID-19 en el servicio de Neumología Pediátrica de la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional La Raza IMSS, en el periodo del 1º de abril al 31 de octubre de 2020, y que contaran con resultado de la prueba RT-PCR para SARS-CoV2.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Casos en los que se registró menos del 90% de las variables de estudio.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Casos en los que no se cuente con el resultado de la prueba COVID-10
Casos en los que no se identifique el estado clínico al egreso hospitalario.

VARIABLES

Se estudiaron las variables edad, género, peso, talla, estado nutricional, síntomas, signos, comorbilidad, resultado de la prueba RT-PCR SARS-CoV2, contacto con enfermo de COVID-19, patrón radiológico de tórax, patrón de tomografía computada de tórax, cultivos, medicamentos empleados, oxigenoterapia, días de ventilación mecánica, días de estancia hospitalaria, desenlace.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

1. Captación de pacientes:

Se revisaron los registros de pacientes que se hospitalizaron en el Servicio de Neumología Pediátrica, UMAE Hospital General, del Centro Médico Nacional La Raza IMSS durante el periodo del 1º de abril al 31 de octubre de 2020.

Se acudió con el jefe del departamento de Archivo clínico para la autorización de revisión de expedientes médicos de pacientes que cumplieron con los criterios de selección.

2. Recolección de datos:

Después de captar los pacientes que cumplieron con los criterios de selección, se revisaron los expedientes clínicos (impreso y electrónico), se recabaron los datos demográficos, clínicos, de laboratorio y gabinete en la hoja de recolección de datos que se realizó exprefeso para el estudio.

3. Análisis de datos:

Los datos demográficos, clínicos, de laboratorio y gabinete recolectados se capturaron en una hoja de Excel, posteriormente se realizó una base de datos en el programa SPSS software versión 23, para su organización, codificación y análisis estadístico propuesto.

4. Reporte y redacción de resultados:

Concluido el análisis estadístico de los datos, se procedió a la interpretación crítica de los resultados y posteriormente con los resultados obtenidos se redactó la tesis para obtener el diploma de especialista en neumología pediátrica. Se elaborará documento para publicación en revista indexada.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se registraron en una hoja de cálculo del programa Microsoft Excel, dicha base de datos se transformó al formato del programa Stata v.14, se calcularon medidas de tendencia central y dispersión. Para medir la diferencia entre variables nominales se empleó la prueba de X^2 ; para variables cuantitativas continuas con distribución normal la Prueba t de Student. Un valor bimarginal de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

RECURSOS

Recursos humanos:

Dra. Claudia Serine Pestaña Fonseca. Médica residente del segundo año de *Neumología* Pediátrica. Elaboró protocolo, revisó los expedientes, capturó los datos en la hoja de recolección, analizó datos, realizó discusión y conclusiones, elaboró tesis y preparará el documento para la publicar el estudio en una revista indexada.

Dra. Vania Zamara Preciado Sánchez. Médica residente del segundo año de *Neumología* Pediátrica. Revisó los expedientes, capturó datos en el instrumento de recolección, y participará en la elaboración del documento para la publicación en revista indexada.

Dra. Elizabeth Hernández Alvidrez. Jefe del servicio de *Neumología* Pediátrica y Profesora titular del curso de *Neumología* Pediátrica. Junto con las otras investigadoras diseñó protocolo, analizó resultados, participó en la discusión y conclusiones, revisó tesis y elaborará documento para la publicación en revista indexada.

Recursos materiales:

Se utilizaron los recursos propios del hospital para la atención habitual de estos pacientes.

Expedientes impreso, electrónico, de laboratorio e imagen de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

Recursos económicos:

El material de papelería, (lápices, hojas) fue proporcionado por los recursos propios del instituto.

Las computadoras fueron propiedad de los médicos que realizaron el protocolo.

FACTIBILIDAD

El estudio fue factible porque en el Servicio de Neumología pediátrica se hospitalizaron del 1º de abril al 31 de octubre de 2020, cuarenta y dos pacientes con diagnóstico confirmado o sospecha de COVID-19, además se contó con expedientes clínicos y electrónicos.

DIFUSIÓN DE RESULTADOS

- a) El proyecto se presenta como tesis de posgrado de la Dra. Claudia Serine Pestaña Fonseca para obtener el diploma de especialista en Neumología Pediátrica.
- b) Se presentará en congresos relacionados de la especialidad.
- c) Se solicitará la publicación del estudio en una revista indexada.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se trató de un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal, cuya información se obtuvo de los expedientes clínicos que cumplieron los criterios de selección, lo cual, de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación en Salud Título segundo, Capítulo I, ARTICULO 17 no implicó riesgo para el paciente, y no afecta grupos vulnerables.

Este protocolo de investigación cumplió con las consideraciones emitidas en el código Núremberg, la declaración del Helsinki, promulgada en 1964 y sus diversas modificaciones incluyendo la actualización de fortaleza, Brasil 2013, así como las pautas internacionales para la intervención médica con seres humanos, adoptadas por la OMS y el consejo de organizaciones internacionales para investigaciones con seres humanos; en México, cumplió lo establecido con la Ley general de Salud y el IFAI, en materia de investigación para la salud y protección de datos personales.

El presente trabajo investigó el comportamiento epidemiológico de una enfermedad nueva en nuestro país, por lo que aporta información que puede compararse con lo observado en otras poblaciones, para desarrollar futuros trabajos de investigación que permitan establecer guías diagnóstico-terapéuticas en nuestro medio.

Por tratarse de una investigación documental el balance riesgo/beneficio, se inclinó al beneficio de generar conocimiento.

Cuenta con la aprobación por los comités locales de ética y de investigación, No. de Registro R-2020-3502-152.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se trató de un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo cuya información se obtuvo de expedientes clínicos, sin riesgo para los pacientes de acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud, y se mantuvo la confidencialidad de los pacientes, por lo que no se realizó carta de consentimiento informado.

CONFIDENCIALIDAD

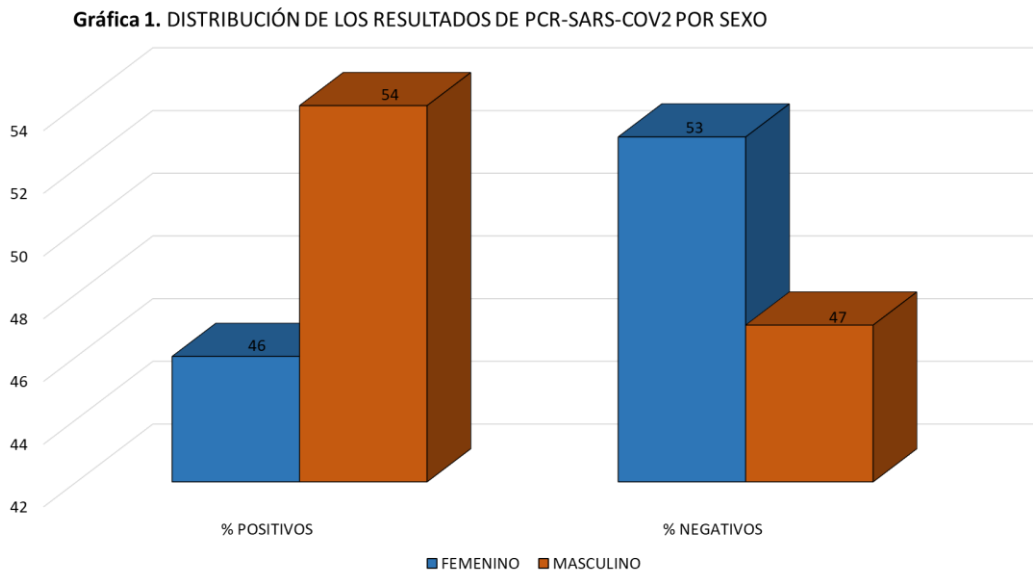
A cada expediente se le asignó un número de identificación y con éste fu capturada la información en una base de datos que sólo estuvo a disposición de los investigadores o de las instancias legalmente autorizadas en caso de así requerirlo. Los investigadores se comprometen a hacer un buen uso de la base de datos y mantener de manera confidencial la identidad y los datos de los pacientes que se incluyeron en el estudio, omitiendo el nombre y el número de seguridad social de cada uno de ellos.

RESULTADOS

El estudio se realizó en un hospital de referencia de tercer nivel, en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza IMSS. Se identificaron 42 pacientes con criterios de inclusión, uno se excluyó por no contar con el resultado de la prueba diagnóstica. Se analizaron 41 expedientes clínicos de pacientes hospitalizados en el servicio de Neumología Pediátrica por sospecha clínica de COVID-19 (n=41); para fines de la investigación se dividió la muestra en dos grupos según la confirmación del diagnóstico de COVID-19 mediante la prueba RT-PCR SARS-CoV2, identificando 62% (n=26) positivos para COVID-19 (Grupo con COVID-19) y 38% (n=16) con pruebas negativas (Grupo sin COVID-19).

Características epidemiológicas.

La media de edad de la muestra fue de 7.4 ± 5.5 años con una edad mínima de 2 meses y máxima de 15 años, la media de edad para el grupo con prueba positiva fue de 8.1 ± 5.4 años y para el grupo con prueba negativa fue de 6.3 ± 5.6 años, no se encontró diferencia estadísticamente significativa en la edad entre los grupos ($p=0.16$). El 54% (n=22) pertenece al sexo masculino y 46% (n=19) al sexo femenino, no se encontró diferencias significativas en el sexo entre los grupos ($p=0.67$); en el subanálisis no se encontró diferencia significativa en la edad por sexo entre los grupos ($p=0.11$ masculino y $p=0.42$ femenino). (Gráfica 1) (Tabla 1)



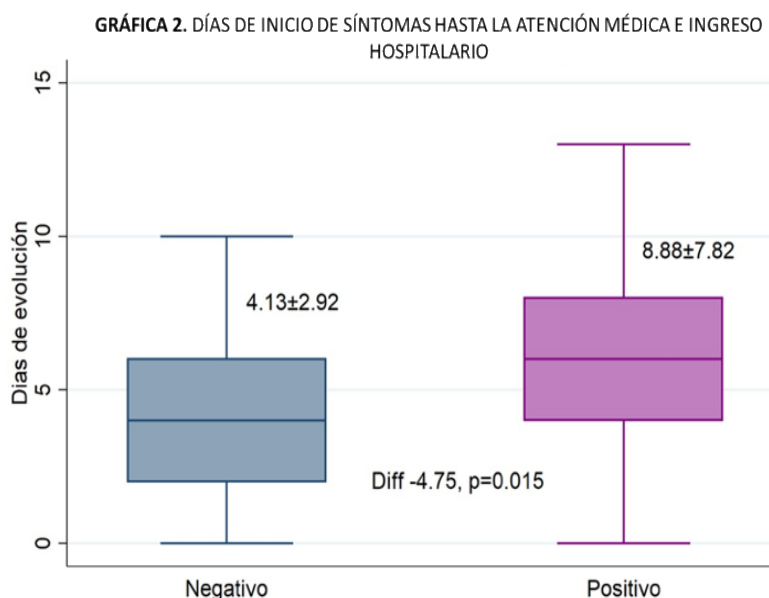
La media para el peso de la población fue de 27.4 ± 17.9 kg, la media para la talla fue de 1.16 ± 0.33 metros y la media para el índice de masa corporal fue de $18.2 \pm 4.5 \text{ kg/m}^2$; el 46% (n=19) de los pacientes presentó peso normal, 22% (n=9) bajo peso, 25% (n=10) sobrepeso y 7% (n=3) obesidad. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el peso (p=0.37), talla (p=0.31) o índice de masa corporal (p=0.36). El padecer algún grado de sobrepeso (OR1.07, IC95% 0.65-1.75, p=0.78) o tener bajo peso (OR 1.06, IC95% 0.65-1,81, p=0.82) no se asoció con un aumento de riesgo de padecer de COVID-19.

Dentro de los antecedentes, en 6 casos no se consignó en el expediente si hubo contacto o no con algún enfermo de COVID-19; en 35 expedientes sí se consignó la exposición al COVID-19, de éstos el 51% (n=18) manifestó no haber tenido contacto con algún enfermo y 49% (n=17) refirió sí haber tenido contacto, en el 37% (n=13) el contacto fue otro paciente hospitalizado, en 3% (n=1) la madre padecía COVID-19 y en 9% (n=3) fue otro familiar; no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el contacto COVID y los grupos (p=0.21); en pacientes pediátricos el hecho de tener contacto con una persona COVID-19 aumenta 1.41 veces el riesgo de presentar la enfermedad, aunque esta asociación no fue estadísticamente significativa (OR1.41, IC95%0.89-2.22, p=0.14).

Signos y síntomas

Con relación a las manifestaciones clínicas el 88% (n=37) de los pacientes fueron sintomáticos y 12% (n=5) asintomáticos con prueba positiva que se había realizado por tener contacto con un paciente COVID-19; la media de duración de síntomas previos a la atención clínica fue de 7.1 ± 6.7 días; se encontró diferencia

estadísticamente significativa en los días desde el inicio de los síntomas hasta la atención, donde los pacientes positivos para COVID-19 fueron atendidos 4.8 días más tarde que los pacientes negativos (4.1 vs 8.9, p=0.01). No se encontró

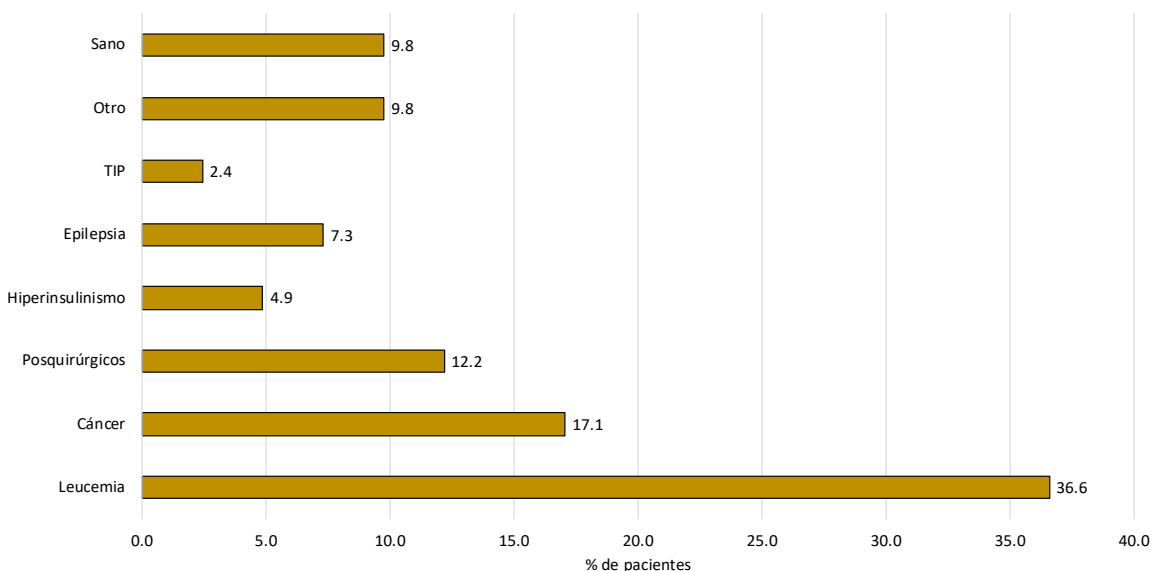


diferencia significativa en la proporción de pacientes asintomáticos y sintomáticos entre los pacientes positivos y negativos para COVID-19 ($p=0.26$); los síntomas y signos más prevalentes fueron la fiebre (71%) y desaturación de O_2 (47%), seguido de tos (39%), dolor abdominal (27%), taquipnea (20%), diarrea (19%), dificultad respiratoria (17%) y disnea (15%). El vómito (OR0, IC95% 0.0-0.57, $p=0.017$) y la cefalea (OR0 IC95% 0.0-0.55, $p=0.046$) no se asociaron a la positividad para COVID-19 en estos pacientes pediátricos. (Gráfica 2) (Tablas 1 y 3).

Comorbilidades

El 93% ($n=38$) de los pacientes en el estudio tenía comorbilidades importantes, la leucemia fue la más prevalente ya que represento el 36.6% ($n=15$), seguido de otras enfermedades neoplásicas 17.1% ($n=7$) y pacientes posquirúrgicos (12%); se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la proporción de pacientes con leucemia entre los grupos ($p=0.02$), el padecer leucemia aumentó 1.7 veces el riesgo de adquirir COVID-19 en pacientes pediátricos (OR1.73, IC 95%1.12-2.67, $p=0.02$), de los 13 pacientes con prueba positiva el 77% ($n=10$) se encontraba en estatus de primera vez, mientras que el 23.% ($n=3$) en primera recaída; en cuanto a los 12 pacientes en protocolo de tratamiento, el 67% ($n=8$) se encontraban en inducción, 17% ($n=2$) en consolidación, 8% ($n=1$) en mantenimiento y 8% ($n=1$) en reinducción. En el subanálisis se encontró que los pacientes con leucemia en estatus de primera recaída presentaban 2 veces mas riesgo de presentar COVID-19 (OR=2, IC95%0.62-6.37, $p=0.019$), así mismo los pacientes en inducción presentaban 2.4 veces mas riesgo de presentar COVID-19 (OR2.4, IC95%0.456-12.612, $p=0.018$). (Gráfica 3)

Gráfica 3. COMORBILIDADES DE TODOS LOS PACIENTES HOSPITALIZADOS EN NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA



Estudios de imagen

Al momento del ingreso a Neumología Pediátrica 32 pacientes contaban con radiografía de tórax, de estas el 25% (n=8) de los casos eran normales, y en los restantes el patrón reticular fino fue el más prevalente con 34.5% (n=11), seguido de patrón alveolar 22% (n=7) y reticular nodular 12.5% (n=4); al momento del alta hospitalaria 11 pacientes contaban con una segunda radiografía, en éstas el patrón radiológico más prevalente fue el alveolar con 27% (n=3).

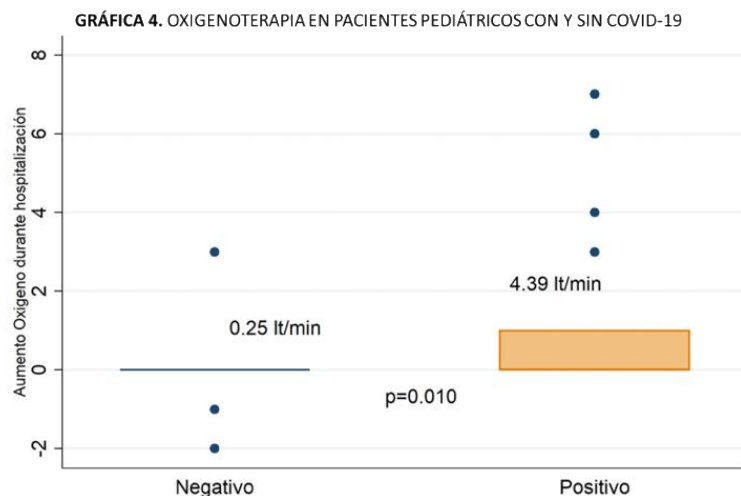
Con relación a tomografía computa de tórax (TC de tórax), 11 pacientes contaban con este estudio al momento del ingreso a Neumología Pediátrica, en ellas el patrón prevalente observado fue la afectación de múltiples lóbulos en el 64% (n=7).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los patrones radiográficos (p=0.11) o tomográficos (p=0.68) entre los grupos; de los pacientes pediátricos con prueba positiva para COVID-19 no se encontró un patrón radiográfico característico, el patrón alveolar tuvo una mayor asociación, aunque esta relación no fue estadísticamente significativa (OR1.7, IC95%1.02-2.87, p=0.09), y en los patrones tomográficos no se encontró asociación alguna. (Tabla 2).

Manejo

En cuanto al manejo, la oxigenoterapia se utilizó en 63% (n=26) de los pacientes atendidos, la moda de dosis de oxígeno fue de 1-2L/min (n=11) y correspondió al 27% de los casos, la dosis mínima fue de 0.5L/min y la máxima de 7L/min; la vía de suministro fue a través de puntas nasales en 34% (n=14) de los casos, mascarilla reservorio 15%

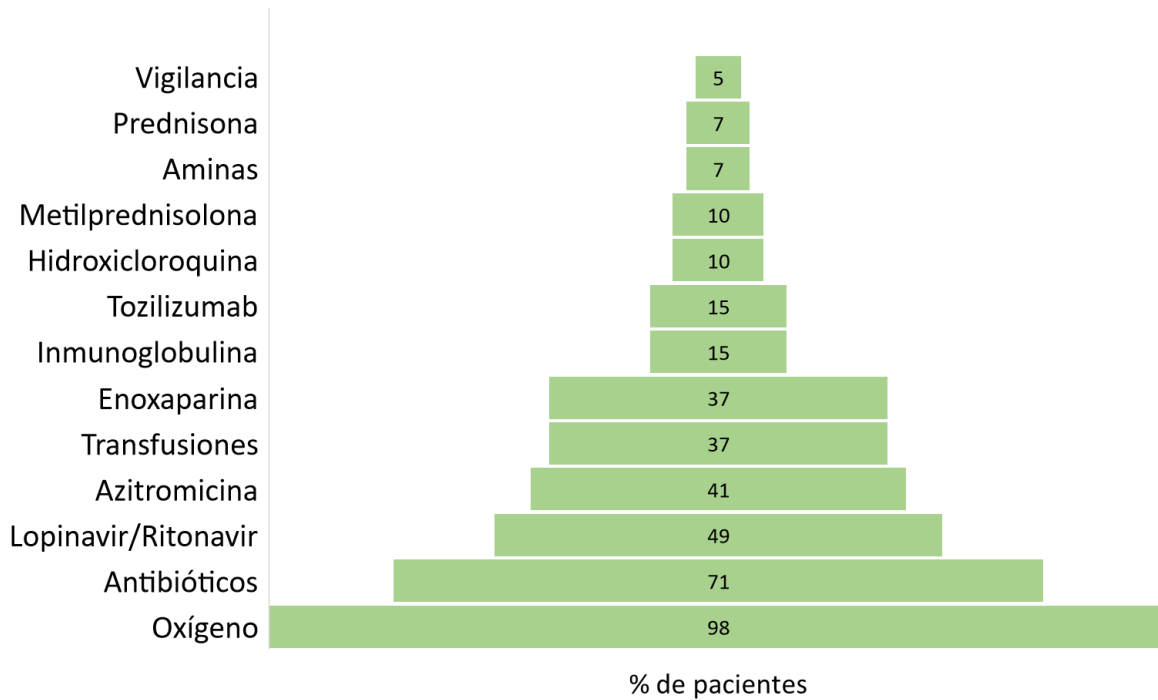
(n=6), cámara cefálica 7%(n=3) y mediante ventilación mecánica 22% (n=9), no se encontró diferencia estadísticamente significativa en los requerimientos de oxígeno al ingreso hospitalario entre los pacientes con y sin prueba positiva (p=0.32). El 42% (n=11) de los pacientes con oxigenoterapia requirió aumento de la dosis administrada de oxígeno durante la hospitalización, algunos hasta 7L/min; los pacientes con prueba positiva necesitaron un aumento en la dosis requerida de



oxígeno durante la hospitalización de más 4L/min, en comparación con los pacientes de prueba negativa (0L/min vs 4.14L/min, $p=0.01$) con diferencia estadísticamente significativa. El tener COVID-19 aumento 2.59 veces el riesgo de requerir ventilación mecánica (OR2.59, IC95%0.64-10.44, $p=0.013$) (Gráfica 4).

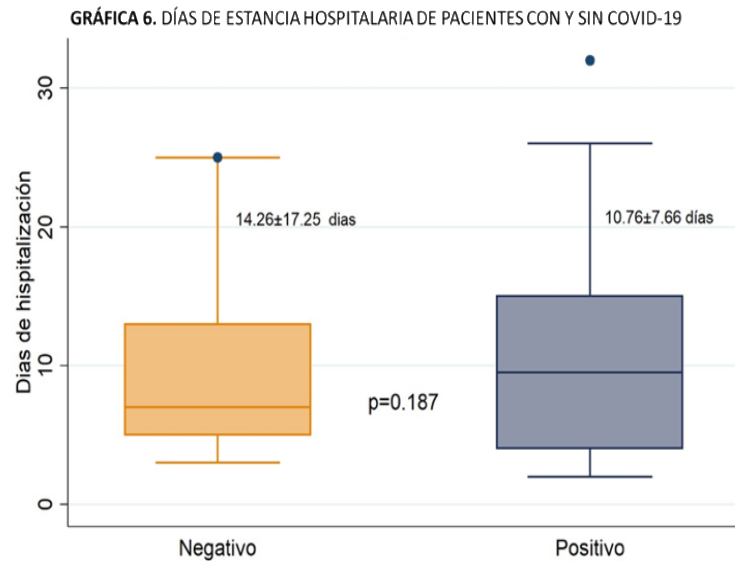
Dentro de los tratamientos farmacológicos más utilizados el 71% (n=29) de los pacientes recibió tratamiento antibiótico, 51% (n=21) antivirales como lopinavir/ritonavir; azitromicina por sospecha de bacterias atípicas el 41% (n=17), transfusiones 36% (n=15) y enoxaparina 36% (n=15). (Gráfica 5)

Gráfica 5. Tratamiento utilizado en pacientes durante su hospitalización en Neumología pediátrica



Resolución de los casos

La media para los días de estancia hospitalaria fue de 11.8 ± 11.9 , con una mínima de 2 y máxima de 71 días, la media de días de estancia hospitalaria para el grupo negativo para COVID-19 fue de 14.26 ± 17.25 días y para el grupo positivo 10.76 ± 7.66 días, sin diferencia estadísticamente significativa en la estancia hospitalaria entre los grupos ($p=0.187$). (Gráfica 6)



El 61% ($n=25$) de los casos se resolvieron con mejoría y alta a domicilio, de ellos el 36% ($n=9$) sin COVID-19 y 64% ($n=16$) de los pacientes con COVID-19 ($p=0.983$); 24% ($n=10$) del total de pacientes fueron dados de alta con traslado a otros servicios pediátricos, la mayoría para continuar manejo de su enfermedad crónica: hematología 30% ($n=3$), Oncología 30% ($n=3$), terapia intensiva 20% ($n=2$), infectología 10% ($n=1$) y gastroenterología 10% ($n=1$). No se encontraron diferencias significativas en el tipo de resolución entre los casos ($p=0.98$ y $p=0.39$, respectivamente).

La mortalidad general en los pacientes hospitalizados en el servicio de neumología pediátrica fue de 15% ($n=6$), 5% ($n=2$) del grupo sin COVID-19 y 10% ($n=4$) para el grupo con COVID-19, no se encontró diferencia significativa en la mortalidad entre los grupos ($p=0.86$), en este estudio no se encontró asociación entre la infección por COVID-19 y la mortalidad (OR 1.15, IC95% 0.239-5.56, $p=0.857$).

Tabla 1 Variables de estudio y su asociación según resultado a prueba de COVID-19 en pacientes hospitalizados en el servicio de Neumología Pediátrica

Variable	Población General	Según RT-PCR COVID-19		
		Negativo	Positivo	p
Edad meses	89±66	75±66	97±65	0.16**
Edad años	7.4±5.5	6.3±5.6	8.1±5.4	0.16**
Sexo				
Masculino	22 (54%)	7 (47%)	14 (53.85%)	0.11*
Femenino	19 (46%)	8 (53%)	12 (46.15%)	0.42*
Peso (kg)	27.4±17.9	26.1±17.9	28.1±18.1	0.37**
Talla (m)	1.16±0.3	1.13±0.3	1.18±0.3	0.31**
IMC (kg/m²)	18.2±4.5	17.9±5.0	18.4±4.1	0.36**
Edo. Nutricional				
Normal	19 (46%)	8 (53%)	12 (46%)	0.49*
Bajo peso	9 (22%)	3 (20%)	6 (23%)	
Sobrepeso	10 (25%)	4 (27%)	5 (19%)	
Obesidad	3 (7%)	0 (0%)	3 *(12%)	
Contacto COVID				
Ninguno	18 (51%)	9 (69%)	9 (41%)	0.21*
Madre	1 (3%)	0 (0%)	1 (4.5%)	
Otro Familiar	3 (9%)	0 (0%)	3 (13.5%)	
Px Hospitalizado	13 (37%)	4 (31%)	9 (41%)	
Síntomas				
Asintomático	5 (12%)	3 (20%)	2 (7%)	0.26*
Sintomático	37 (88%)	12 (80%)	25 (93%)	
Fiebre	29 (71%)	9 (60%)	19 (73%)	0.40*
Tos	16 (39%)	5 (33%)	11 (42%)	0.58*
Dolor abdominal	11 (27%)	4 (27%)	6 (23%)	0.80*
Diarrea	8 (19%)	2 (13%)	6 (23%)	0.46*
Disnea	6 (15%)	2 (13%)	4 (15%)	0.86*
Mialgias	5 (12%)	1 (6.7%)	4 (15%)	0.42*
Cefalea	3 (7%)	3 (20%)	0 (0%)	0.05*
Reacción Cutánea	3 (7%)	1 (6.7%)	2 (7.7%)	0.69*
Vomito	3 (7%)	3 (20%)	0 (0%)	0.02*
Desaturación O₂	19 (47%)	7 (46%)	12 (46%)	0.97*
Taquipnea	8 (20%)	3 (20%)	5 (19%)	0.95*
Dificultad respiratoria	7 (17%)	3 (20%)	4 (15%)	0.71*
Cianosis	2 (5%)	1 (6.6%)	1 (3.85%)	0.69*
Días inicio síntomas	7.1±6.7	4.1±2.9	8.9±7.8	0.01*
Leucemia	15 (36.6%)	2 (13.3%)	13 (50%)	0.02*
Estatus				
Primera Vez	10 (77%)	4 (80%)	6 (75%)	0.85*
Recaída	3 (23%)	1 (20%)	2 (25%)	
Protocolo				
Inducción	8 (67%)	3 (75%)	5 (62.50%)	0.44*
Consolidación	2 (17%)	1 (25%)	1 (12.50%)	
Mantenimiento	1 (8%)	0 (0%)	1 (12.50%)	

Reinducción	1 (8%)	0 (0%)	1 (12.50%)	
Valor p* para Chi2, p** para t Student				

Tabla 2 Continuación de variables de estudio y su asociación según resultado de prueba COVID-19, en pacientes hospitalizados en el servicio de Neumología Pediátrica

Variable	Población General	Según PCR COVID-19		p
		Negativo	Positivo	
Radiografía				0.11*
Normal	8 (25%)	5 (42%)	2 (10.5%)	
Alveolar	7 (22%)	1 (8%)	6 (31.5%)	
Reticular Fino	11 (34.5%)	4 (33%)	7 (37%)	
Reticular Nodular	4 (12.5 %)	2 (17%)	2 (10.5%)	
Otro	1 (3%)	-	1 (5.25%)	
Reticular Grueso	1 (3%)	-	1 (5.25%)	
Tomografía Axial				0.68*
Normal	1 (9,09%)	1 (16.67%)	-	
Vidrio deslustrado	1 (9,09%)	-	1 (20%)	
Múltiples lóbulos	7 (63.64%)	4 (66.67%)	3 (60%)	
Nódulos	1 (9,09%)	-	1 (20%)	
Otros	1 (9,09%)	1 (16.67%)	-	
Dosis Oxígeno	2.19±2.45	2.0±2.59	2.38±2.41	0.32**
Aumento Oxígeno	2.54±3.23	0.25±2.21	4.14±2.60	0.01**
Dispositivo				
Ninguno	15 (37%)	7 (46.67%)	8 (30.77%)	
Puntas Nasales	14 (34%)	3 (20%)	11 (42.31%)	
Mascarilla reservorio	6 (15%)	1 (6.67%)	5 (19.23%)	
Ventilación mecánica	3 (7%)	1 (6.67%)	2 (7.69%)	
Camara Cefálica	3 (7%)	3 (20%)	-	
Días de estancia	11.85±11.91	14.26±17.25	10.76±7.66	0.187
Resolución del caso				
Mejoría a domicilio	25 (61%)	9 (60%)	16 (62%)	0.98*
Mejoría con traslado	10 (24%)	4 (27%)	6 (23%)	0.39*
Defunción	6 (15%)	2 (13%)	4 (15%)	0.86*
Egreso por Traslado				
UTIP	2 (20%)	-	2 (33%)	
Infectopedia	1 (10%)	-	1 (17%)	
Hematopedia	3 (30%)	1 (25%)	2 (33%)	
Gastropedia	1 (10%)	1 (25%)	-	
Oncopedia	3 (30%)	2 (50%)	1 (17%)	
Mortalidad	6 (15%)	2 (5%)	4 (10%)	

Valor p* para Chi2, p** para t Student

Tabla 3 Factores de riesgo asociados a prueba positiva (PCR) para COVID-19

Variable	Odds Ratio	IC 95%	p
Taquipnea	0.982	0.541-1.781	0.952
Disnea	1.06	0.570-1.972	0.857
Cianosis	0.78	0.191-3.181	0.686
Tos	1.14	0.723-1.815	0.570
Desaturación	0.992	0.622-1.582	0.974
Dificultad respiratoria	0.883	0.443-1.756	0.705
Fiebre	1.26	0.716-2.215	0.386
Dolor abdominal	0.93	0.526-1,643	0.796
Cefalea	0.00	0.00-0.518	0.046
Reacción Cutánea	0.78	0.191-3.181	0.686
Vomito	0.00	0.00-0.536	0.017
Diarrea	1.237	0.761-2.01	0.448
Mialgias	1.309	0.786-2.179	0.411
Leucemia	1.733	1.12-2.671	0.018
Primera recaída Leucemia	2.00	0.627-6.376	0.019
Protocolo inducción	2.4	0.456-12.61	0.018
Patrón radiográfico			
Reticular fino	1.14	0.623-2.104	0.668
Alveolar	1.714	1.023-2.871	0.094

Valor p para chi 2

DISCUSIÓN

Las investigaciones realizadas en casos de infección por COVID-19 han surgido en un marco emergente, lo que ha originado grandes interrogantes y limitaciones respecto a este tema, a pesar de que la afectación se ha centralizado en la población adulta y que la población pediátrica no se ha visto tan afectada como otros grupos de edad, existe un pequeño número de pacientes en edad pediátrica con formas clínicas potencialmente graves.⁴³

En este estudio poco más de la mitad de los casos fueron del sexo masculino, dato similar a lo reportado por Swann O⁴⁴ y colaboradores en la cohorte multicéntrica de Reino Unido que incluye 651 menores de 19 años.

Según las evidencias disponibles se estima que los niños se infectan igual que los adultos cuando están en contacto con una fuente de infección, el porcentaje de transmisión de la infección en los niños en el entorno domestico se sitúa alrededor del 17%.⁴⁵ El estudio realizado en un estado de Alemania por Thonshoff et al⁴⁶ con 1265 niños de 1-10 años y sus padres (4964 personas en total), con el objetivo de evaluar la prevalencia de infección y seroprevalencia de SARS-CoV-2 en un estudio pareado padres-hijo, encontró que el tener un familiar directo con seropositividad

aumenta 4.3 veces el riesgo de transmisión del COVID-19 al paciente pediátrico, aunque la seroprevalencia fue 3 veces menor para los niños en relación con los demás miembros de la familia, este estudio concluyó que la propagación de la infección en paciente pediátrico en época de encierro fue particularmente baja en niños de 1-10 años. En este estudio solo el 7% (3 pacientes) eran niños previamente sanos, lo que concuerda con una baja prevalencia en menores de edad, como lo reportado a nivel nacional e internacional.

Otro estudio realizado por Alshime et al⁴⁷ encontró que los niños rara vez tienen comorbilidades como hipertensión arterial sistémica, enfermedades cardiovasculares y/o diabetes, por lo cual el principal factor de riesgo para la población pediátrica es el contacto cercano con un miembro de la familia; Feldstein et al⁴⁸ en un estudio realizado en más de 186 pacientes pediátricos reportó un vínculo epidemiológico con la exposición a una persona, generalmente familiar con sospecha de COVID, dentro de las 4 semanas previas al inicio de los síntomas, el 59.18% de los pacientes tuvieron contacto con un familiar seropositivo para COVID-19, lo que aumentó 1.44 veces el riesgo de adquirir COVID-19 siendo el principal mecanismo de transmisión y uno de los pocos factores de riesgo presentes en los pacientes pediátricos. En el presente estudio se observó que el 49% de los pacientes tuvo contacto con un enfermo de COVID-19, cifra cercana a la reportada por Feldstein, sin embargo en este estudio poco más de la tercera parte de los casos eran pacientes con leucemia y su contacto fue otro paciente hospitalizado, ya que solo en el 12% de los casos se identificó que el contacto era un familiar cercano, sin embargo cabe la posibilidad de incrementar esta cifra si se hubiera contado con la factibilidad de medir seropositividad.

Los pocos casos notificados de pacientes pediátricos que requirieron ingreso en la UCI y los que fallecieron tenían diferentes comorbilidades y enfermedades subyacentes como hidronefrosis, leucemia e invaginación intestinal. Swann et al. En su cohorte multicéntrica de 651 pacientes, reportan comorbilidad en el 42.4% de los casos (principalmente neurológica, hemato-oncológica-inmunológica y asma).⁴⁴ Velasco et al⁴⁹ encontró en su estudio asociación entre la infección por COVID-19 y la presencia de leucemia linfoblástica aguda, además esta asociación también fue significativa con cuadros más graves del SARS-CoV-2; otro estudio realizado por Liang et al⁵⁰ encontró en una población de 1590 casos de pacientes pediátricos con COVID-19 que el 18% de los pacientes tenían antecedentes oncológicos siendo la leucemia una de las principales condiciones predisponentes de infección por COVID-19 en pacientes pediátricos; nuestro estudio muestra resultados congruentes ya que el 54% de los pacientes positivos a COVID-19 tenían un padecimiento hemato-oncológico, además la leucemia se asoció a 1.7 veces el riesgo de adquirir COVID-19 independientemente del estatus o el protocolo de

tratamiento, lo que sugiere que las enfermedades inmunodepresoras son la principal comorbilidad asociada en pacientes pediátricos que desarrollan COVID-19.

Otra de las características particulares de la infección por COVID-19 en pacientes pediátricos es que los hallazgos radiológicos en los niños son diferentes a los de los pacientes adultos. En los niños las radiografías de tórax y las tomografías computadas (TC) de tórax suelen ser normales, o pueden tener cambios similares a la neumonía viral, incluso en pacientes asintomáticos. Las características comunes en las TC anormales incluyen opacidades en vidrio deslustrado bilaterales leves, pero con menor predominio periférico en comparación con los adultos;⁴⁷ Du et al⁵¹ estudió 67 pacientes pediátricos hospitalizados por COVID-19 y encontró cambios pulmonares solo en el 12% de las radiografías y tomografías pulmonares, escasos, de características leves y generalmente periféricas, en comparación con los patrones clásicos (reticular, vidrio despulido) observados en los pacientes adultos, además los hallazgos tomográficos en pacientes adultos proporcionaron la razón de los niveles elevados de marcadores agudos de inflamación (LDH, PCR, entre otros) pero no en niños. En nuestro estudio no se encontró diferencia estadísticamente significativa en los cambios radiográficos o tomográficos de los pacientes con o sin prueba COVID-19 positiva, tampoco se encontró un patrón radiológico característico; esto se puede asociar al menor número de receptores de angiotensina 2 (principal sitio de unión y desencadenante de la respuesta inflamatoria inducida por COVID-19) en los pulmones de los niños comparados con los adultos.

En cuanto a las manifestaciones clínicas los síntomas notificados con mayor frecuencia en niños de ≤ 9 años fueron fiebre (46%), tos (37%), cefalea (15%), diarrea (14%) y dolor de garganta (13%). En niños de 10 a 19 años, dolor de cabeza (42%), tos (41%), fiebre (35%), mialgia (30%), dolor de garganta (29%), dificultad para respirar (16%) y diarrea (14%).⁵² Los hallazgos cutáneos se han informado con poca frecuencia y no están bien caracterizados; incluyen erupciones maculopapulares, urticarias y vesiculares. Los síntomas inusuales en niños y adultos jóvenes son pápulas dolorosas de color púrpura y rojo en los dedos de las manos y los pies, que se han denominado "dedos de los pies COVID", ya que es la única manifestación de COVID-19.⁵³ García et al⁵⁴ en un estudio realizado con 74 pacientes graves, encontró que niños con infección por SARS-CoV-2 sin datos de síndrome inflamatorio multisistémico presentaron dificultad respiratoria (60,7%), fiebre (64,3%), diarrea (11,5%), vómitos (23,1%), fatiga (36%); Swann et al⁴⁴ reporta resultados similares donde la fiebre (70%), Tos (39%), náusea o vómito (32%), y disnea (30%) fueron los síntomas principales, a mayor edad se observó una mayor tendencia de náusea-vómito, dolor abdominal, cefalea y dolor de garganta; nuestro

estudio reporta resultados muy similares a las investigaciones previas la fiebre represento el síntoma principal presente hasta en 71% de los pacientes, sin embargo, a diferencia de los estudios previos en nuestro estudio el vómito y la cefalea no se asociaron a la positividad para COVID-19.

Por último la oxigenoterapia ha sido reportada como una estrategia indispensable en distintos estudios en población pediátrica; de acuerdo a lo recomendado por la OMS, en aquellos pacientes pediátricos con sospecha/confirmación de COVID-19 que cursan con signos de emergencia (obstrucción o ausencia de respiración, dificultad respiratoria severa, cianosis central, shock, coma o convulsiones) se debe implementar manejo de la vía aérea y la administración de oxígeno para una saturación de oxígeno objetivo $\geq 94\%$.⁵⁵ García et al⁵⁴ en estudio realizado en 74 pacientes, reportó que el 85.7% de los pacientes requirió oxigenoterapia siendo las puntas nasales el principal medio de suministro, así mismo reportó que hasta el 41% de los pacientes con diagnóstico de COVID-19 requirió intubación y manejo artificial de la vía aérea; por otro lado Badue et al⁵⁶ en estudio realizado en 471 pacientes menores de 18 años reporta requerimiento de oxígeno hasta en el 100% de los pacientes; en nuestro estudio el 63% de los pacientes requirió oxigenoterapia y solo el 7% requirió ventilación mecánica, por lo que nuestros resultados concuerdan con otros autores respecto a la necesidad de oxigenoterapia en más de la mitad de los pacientes, principalmente a través de puntas nasales.

Con relación a la mortalidad Swann⁴⁴ la reporta en 1%, González⁴³ del 0.4% y Garcia⁵⁴ 4%; en México para septiembre de 2020 Wong-Chew et al⁵⁷ reportan que la mortalidad nacional era de 1.4%, y que los principales factores de riesgo eran menor edad, sexo masculino, ciertas comorbilidades (hipertensión, obesidad, inmunosupresión, enfermedad renal crónica, diabetes y enfermedad pulmonar crónica) y la afección respiratoria grave (neumonía, ingreso a UCI, intubación); en nuestro estudio la mortalidad fue mayor (15%), donde la inmunosupresión y la neumonía fueron factores importantes, lo anterior hace necesario ampliar la investigación para determinar si la mayoría de estos pacientes cumplían el criterio de síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado al SARS-CoV-2, debido a los sesgos que pudieran existir por tratarse de un estudio retrospectivo.

CONCLUSIONES

Nuestro estudio se llevó a cabo en un centro pediátrico de tercer nivel de atención, los resultados son similares a lo reportado en la literatura internacional en ese periodo de la pandemia, la mayoría de los pacientes presentaban alguna comorbilidad, principalmente enfermedades asociadas a inmunosupresión, y las hemato-oncológicas fueron las más frecuentes, por lo que hay que reforzar las medidas preventivas de los hospitales. Ante las circunstancias epidemiológicas se establecieron tratamientos emergentes que actualmente están en desuso, sin embargo, la literatura internacional del momento reportó su utilidad en estos pacientes. Actualmente existen diferentes estudios que evalúan la utilidad de esos medicamentos y otros fármacos para el tratamiento de COVID 19 en niños. La validación de algoritmos de diagnóstico y terapéuticos en los niños con comorbilidades serán una herramienta útil en pacientes pediátricos con COVID-19.

Anexo 1

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL GENERAL “Dr. Gaudencio González Garza”
Centro Médico Nacional “La Raza”**

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1. Folio de Identificación.		Fecha nacimiento:
Nombre (solo iniciales): _____		Género: 1. Masculino 2. Femenino
Edad (meses)	Lugar de origen:	Lugar de residencia:
Fecha de inicio de síntomas:	Fecha de ingreso a Neumología Pediátrica:	Fecha de egreso de Neumología Pediátrica:

2.0. Antecedentes Familiares:

2.1 Familiar con diagnóstico de COVID 19: 1. Si 2. No Quien: _____

3.0 Antecedentes Personales Patológicos:

3.1 Nutricional:

3.2 1. Peso (kg) _____ 2. Talla (cm) _____ 3. IMC _____

3.3 Desnutrición: 1. Leve _____ 2. Moderada _____ 3. Severa _____

3.4 Enfermedad identificada o tratada previamente al diagnóstico de COVID-19 (describir):

1. Leucemia _____ 2. Otro tipo de cáncer: _____ 3. Cirugía: _____

4. Enfermedad pulmonar crónica: _____ 5. Inmunodeficiencia primaria _____

6. Enfermedad reumatológica: _____ 7. Insuficiencia renal crónica: _____

8. Enfermedad neurológica: _____ 8: Otro: _____

4.0 Síntomas al ingreso

4.1. Tos _____ 4.2. Fiebre _____ 4.3. Cefalea _____ 4.4 Disnea _____ 4.5 Odinofagia _____

4.6. Mialgias _____ 4.7. Artralgias _____ 4.8 Diarrea _____ 4.9. Dolor abdominal _____

4.10. Otros _____

5.0 Signos al ingreso

5.1. Disnea _____ 5.2. Fiebre _____ 5.3. Taquipnea _____ 5.4. Taquicardia _____ 5.5. Tos _____

5.6. Cianosis _____ 5.7. Aleteo nasal _____ 5.8. Retracción supraesternal _____

5.9. Tiros intercostales _____ 5.10. Retracción xifoidea _____ 5.11. Disociación torcoabdominal _____

5.12. Sibilancias _____ 5.13. Estertores _____ 5.14. Sopro _____ 5.15. Llenado capilar lento _____

5.16. Otros: _____

6.0 Prueba RT-PCR SARS-CoV-2

6.1 1ª Prueba	(+)	(-)	6.2 2ª Prueba	(+)	(-)	6.3 3ª Prueba	(+)	(-)
------------------	-----	-----	------------------	-----	-----	------------------	-----	-----

7.0 Estudios de imagen

7.1 Radiografía de tórax

7.1.1. Vidrio despulido _____ 7.1.2. Alveolar _____ 7.1.3. Reticular _____ 7.1.4. Reticulo-nodular _____

7.1.5. Fibrosis _____ 7.1.6. Atelectasia _____ 7.1.7. Sobredistensión pulmonar _____ 7.1.8. Otro _____

7.2 Tomografía computada de tórax

7.2.1. Opacidad en vidrio deslustrado _____ 7.2.2. Patrón alveolar de Múltiples lóbulos _____

7.2.3. Patrón Alveolar subpleural o periférico _____ 7.2.4. Nódulos _____

7.2.5. Engrosamiento septal _____ 7.2.6. Engrosamiento bronquial _____

7.2.7. Imagen de Pavimento loco _____ 7.2.8. Signo del halo inverso _____ 7.2.9. Otro _____

8.0 Cultivos

8.1 Hemocultivo central:
S. aureus: _____ *Pseudomonas sp* _____ *Ps. Aeruginosa* _____ *Pneumococo* _____
H. Influenzae _____ *Klebsiella pneumonia* _____ *Cándida* _____ Otro: _____

8.2 Hemocultivo periférico
S. aureus: _____ *Pseudomonas sp* _____ *Ps. Aeruginosa* _____ *Pneumococo* _____
H. Influenzae _____ *Klebsiella pneumonia* _____ *Cándida* _____ Otros _____

8.3 Urocultivo
S. aureus: _____ *Pseudomonas sp* _____ *Ps. Aeruginosa* _____ *Pneumococo* _____
H. Influenzae _____ *Klebsiella* _____ *Cándida* _____ Otros _____

8.4 Otro sitio (especificar):
S. aureus: _____ *Pseudomonas sp* _____ *Ps. Aeruginosa* _____ *Pneumococo* _____
H. Influenzae _____ *Klebsiella* _____ *Cándida* _____
Otros _____

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8:475-481.
2. WHO [internet]. Ginebra: WHO; 2020 [actualizado 11 Ene 2020; citado 20 Jun 2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330376/WHO-2019-nCoV-Surveillance-v2020.1-eng.pdf?sequence=5&isAllowed=y>
3. OPS/OMS [internet]. Washington, D.C.: OPS/OMS; 2020 [actualizado 14 Feb 2020; citado 14 Feb 2020]. Disponible en: <https://www.paho.org/sites/default/files/2020-02/2020-feb-14-phe-actualizacion-epi-covid19.pdf>
4. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clinical Immunology.*2020; 215:1-7.
5. Park SE. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome -coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). *Clin Exp Pediatr.* 2020;63(4):119–124.
6. Shen K, Yang Y, Wang T, Zhao D, Jiang Y, Jin R, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr.*2020;16:223–231.
7. Wei Cao., Taisheng Li. Research highlight COVID-19: towards understanding of pathogenesis. *Cell Research.* 2020;30:367–369.
8. WHO [internet]. Ginebra: WHO; 2020 [actualizado 23 Jun 2020; citado 24 Jun 2020]. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200623-covid-19-sitrep-155.pdf?sfvrsn=ca01ebe_2
9. Aragón Nogales R, Vargas Almanza I, Miranda Novales MG. COVID-19 por SARS-CoV-2: la nueva emergencia de salud. *Rev Mex Pediatr.* 2019;86(6):213-218.
10. Suárez V, Suarez Quezada M, Oros Ruiz S, Ronquillo De Jesús E. Epidemiología de COVID-19 en México: del 27 de febrero al 30 de abril de 2020. *Rev Clin Esp.* 2020;S0014-2565(20)30144-2
11. Gobierno de México [internet]. México: 2020 [actualizado 26 Jun 2020; citado 26 Jun 2020]. Disponible en: <https://coronavirus.gob.mx/datos/#DOView>

12. Gobierno de México [internet]. México: 2020 [actualizado 20 May 2020; citado 01 Jun 2020]. Disponible en: http://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/552972/Lineamiento_VE_yLab_Enf_Viral_20.05.20.pdf
13. García Salido A. Revisión narrativa sobre la respuesta inmunitaria frente a coronavirus: descripción general, aplicabilidad para SARS-COV-2 e implicaciones terapéuticas. *An Pediatr.*2020;S1695-4033(20)30172-7.
14. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, et al. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *N Engl J Med.*2020;382:2441-2448.
15. Palacios Cruz M, Santos E, Velázquez Cervantes MA, León Juárez M. COVID-19, una emergencia de salud pública mundial. *Rev Clin Esp.* 2020;S0014-2565(20):1-7.
16. Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults. *JAMA.* 2020:E1-E2
17. Coria Lorenzo JJ, Calva Rodríguez RG, Unda Gómez JJ, Martínez Núñez JG, García Carrillo LE, Neme Díaz GA, et al; Academia Mexicana de Pediatría. Consenso sobre la infección por COVID-19 (SARS-CoV-2). *Rev Enferm Infecc Pediatr.* 2020;32(132):1656-1691.
18. Sánchez Oro R, Torres Nuez J, Martínez Sanz G. Radiological findings for diagnosis of SARS-CoV-2 pneumonia (COVID-19) *Med Clin.* 2020;10:1-5
19. WHO [internet]. Ginebra: WHO; 2020 [actualizado 29 Mar 2020; citado 12 Jun 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>.
20. Tang A, Tong ZD, Wang HL, Dai YX , Li KF , Liu JN, et al. Detection of Novel Coronavirus by RT-PCR in Stool Specimen from Asymptomatic Child, China. *Emerg Infect Dis* 2020;26(6):1337-1339.
21. Cai J, Xu J, Lin D, Yang Z, Xu L, Qu Z, et al. A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis* 2020;28:28
22. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Liu D, Shao J, Yang Y et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med* 2020; 382:1663-1665. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7108143/>

23. Cao Q, Chen YC, Chen CL, Chiu CH. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. *J Formos Med Assoc.* 2020;119(3):670-673
24. Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, Riggs BJ, Ross CE; McKiernan CA, et al. Characteristics and Outcomes of Children With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units. *JAMA Pediatr.* 2020:E1-E6.
25. Sonja A. Rasmussen, Lindsay A. Thompson. Coronavirus Disease 2019 and Children What Pediatric Health Care Clinicians Need to Know. *JAMA Pediatr* 2020; E1-E2.
26. WHO [internet]. Ginebra: WHO; 2020 [actualizado 15 May 2020; citado 02 Jun 2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332095>.
27. Woloshin S, Patel N, Kesselheim AS. False Negative Tests for SARS-CoV-2 Infection - Challenges and Implications. *N Engl J Med.* 2020;10:1-3.
28. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1131-1134.
29. Yang AP, Li HM, Tao WQ, Yang XJ, Min W, Yanget WJ, al. Infection with SARS-CoV-2 causes abnormal laboratory results of multiple organs in patients. *Aging (Albany NY).* 2020;12(11):10059-10069.
30. Song F, Shi N, Shan F, Zhang Z, Shen J, Lu H, Ling Y, et al. Emerging 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia. *Radiology.* 2020;295(1):210-217.
31. Cui X, Zhang T, Zheng J, Zhang J, Si P, Xu Y, et al. Children with coronavirus disease 2019: A review of demographic, clinical, laboratory, and imaging features in pediatric patients. *J Med Virol.* 2020:1-10
32. Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;3:1-26.
33. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA, et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(6):757-767.
34. University of Oxford [internet]. UK: Oxford; 2020. [actualizado 16 Jun 2020; citado 20 Jun 2020]. Disponible en: https://www.recoverytrial.net/files/recovery_dexamethasone_statement_160620_final.pdf

35. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Lancet* 2020; 395:1569–78.
36. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020. Disponible en URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102549/pdf/main.pdf>
37. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 382(19):1787-1799.
38. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with Tocilizumab. Available on chinaXiv website. Disponible en URL: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2020/03/TCZ-and-COVID-19.pdf>
39. Pérez NOR, Zamarrón LEI, Guerrero GMA, Soriano OR, Figueroa UAF, López FJ, et al. Protocolo de manejo para la infección por COVID-19. *Med Crit*. 2020;34(1):43-52.
40. Barlow A, Landolf KM, Barlow B, Amy SY, Heavner J, Claassenet C, et al. Review of Emerging Pharmacotherapy for the Treatment of Coronavirus Disease 2019. *Pharmacotherapy*. 2020;40(5):416-437.
41. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res* 2020. Disponible en URL: file:///C:/Users/Sergio%20Pesta%C3%B1a/Downloads/The_FDA-approved_Drug_ivermectin_inhibits_the_repl.pdf
42. Zhai P, Ding Y, Wu X, Long J, Zhong Y, Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(5):1-13.
43. González P, Pérez B, Albi M, Aizpurua P, Aparicio M, et al. Covid-19 en pediatría: valoración crítica de la evidencia. *An Pediatr*.2021;95:207.e1-207.e13.
44. Swann O, Holden K, Turtle L, Pollock L, et al. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. *BMJ*.2020;370(1): m3249.
45. Liu Y, Sawalha A, Lu Q, COVID-19 and autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2021; 33(2): 155-162.

46. Thönshoff B, Müller B, Elling R, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 Infection in Children and Their Parents in Southwest Germany. *JAMA Pediatr* 2021; 22 (1): e210001.
47. Alsohime F, Temsah M, Al-Nemri A, Somily A, et al. COVID-19 infection prevalence in pediatric population: Etiology, clinical presentation, and outcome. *J Infect Public Health* 2020; 13 (12): 1791-1796.
48. Feldestein L, Rose E, Horwitz S, Collins J, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Eng J Med* 2020; 260(12):1-13.
49. Velasco P, Moreno L, Diaz C, Riviere J, Palacin P. Tocilizumab in a child with acute lymphoblastic Leukemia and Covid-19 related cytokine release syndrome. *An pediatr* 2020;93(2):132-133.
50. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020; 21(3):335-337.
51. Du W, Yu J, Wang H, Zhang X, et al. Clinical characteristics of COVID-19 in children compared with adults in Shandong Province, China. *Infection* 2020; 75(12):13-26.
52. Tezer H, Bedir T. Novel coronavirus disease (COVID-19) in children. *Turk J Med Sci* 2020; 50(1):592-603.
53. Kolivras A, Dehavay F, Coronavirus (COVID-19) infection-induced chilblains: A case report with histopathologic findings. *JAAD*. 2020;6(6):489–492.
54. García A, Vicente J, Belda S, Balcells J, Slocker M, et al. Severe manifestations of SARS-CoV-2 in children and adolescents: from COVID-19 pneumonia to multisystem inflammatory syndrome: a multicentre study in pediatric intensive care units in Spain. *Crit Care* 2020;24(1):666-678.
55. Martínez S, Matuarana D, Riquelme H, Bustos F. Recommendations for the implementation of pediatric respiratory support in COVID-19. *Intensive Kinesiology and Respiratory Therapy Chilean.Rev Pediatr*.2020;91(7):17-28.
56. Badue M, Litvinov N, Lima S, Pasmanik A, Bento M, et al. Severe clinical spectrum with high mortality in pediatric patients with COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome. *Clinics* 2020; 75(1):e2209.
57. Wong-Chew RM, Noyola DE, Villa AR, Características clínicas y factores de riesgo de mortalidad en menores de 18 años con COVID-19 en México y Ciudad de México. *Anales de Pediatría* (2021), <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2021.07.014>