UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE PEDIATRÍA

“DR. SILVESTRE FRENK FREUND” CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

TESIS

“FRECUENCIA Y TIPO DE COMORBILIDADES PRE-EXISTENTES EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON INFECCIÓN POR SARS-COV-2 EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA CMN SXXI”

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA MEDICA

PRESENTA:

Tesista

Dr. Manuel Alejandro Catalán Ruiz
Residente de Pediatría
Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, IMSS
Matrícula: 97327427
Correo electrónico: catalanruizmanuel@gmail.com

Tutores:

Dr. Ranferi Aragón Nogales
Servicio de Infectología.
Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, IMSS
Matrícula: 98389551
Correo electrónico: nogalesranferi@gmail.com

Dr. Juan Carlos Núñez Enríquez
Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica.
Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, IMSS
Matrícula: 311092430
Correo electrónico: jcarlos_nu@hotmail.com

Ciudad de México, México 2022

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ÍNDICE

I. RESUMEN.....3

II. MARCO TEÓRICO…….4

III. JUSTIFICACIÓN….....21

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA…….....22

V. HIPÓTESIS……23

VI. OBJETIVOS.....23

VII. MATERIALES Y MÉTODOS.....24

VIII. DEFINICIÓN DE VARIABLES.....26

IX. RESULTADOS.....30

X. DISCUSIÓN.....34

XI. CONCLUSIÓN.....36

XII. BIBLIOGRAFÍA.....37

I. RESUMEN

Introducción. De acuerdo con los datos reportados por la Secretaría de Salud de México hasta febrero del 2022, se reportaron 261,099 casos de pacientes menores de 18 años, de los cuales 4.43% tenían al menos una comorbilidad y están asociadas con un curso clínico desfavorable.[36]

Objetivo: Describir la frecuencia y tipo de comorbilidades pre-existentes de los pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 en el Hospital de Pediatría CMN SXXI.

Material y Métodos: Estudio transversal, observacional, descriptivo, retrospectivo. Se incluyeron a los pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2 durante el periodo del 1 abril 2020 al 15 de septiembre 2021. Se registraron las comorbilidades pre-existentes que presentaron los pacientes hospitalizados durante el periodo de estudio.

Resultados: Durante el periodo de estudio se encontró a 108 pacientes que fueron hospitalizados con diagnóstico de COVID-19. Para éste estudio se excluyeron a 23 pacientes, quienes presentaron Síndrome inflamatorio multisistémico. También se excluyeron a 4 pacientes de los que no se encontró expediente en el archivo clínico. Los 81 pacientes restantes se incluyeron en el análisis de datos. La mediana de edad fue de 11 años 8 meses, de los cuales el 54.3% de ellos eran del sexo masculino. El 98.7% contaban con al menos un comorbilidad a su ingreso. La obesidad fue la principal comorbilidad que se presentó en nuestro estudio con un 36%, seguida de la leucemia con 23.4%, la desnutrición con 21% y el sobrepeso con 16%.

Conclusiones: La obesidad fue la comorbilidad pre-existente más frecuentemente asociada en la población pediátrica hospitalizada en nuestra Unidad por infección por el virus SARS-COV-2, mientras que la leucemia fue la segunda comorbilidad que se reporto en frecuencia en el Hospital de pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

II. MARCO TEÓRICO

Introducción

Enfermedad

La Organización Mundial de la Salud la define como; una alteración o desviación del estado fisiológico en una o varias partes del cuerpo, por causas en general conocidas, manifestada por síntomas y signos característicos, y cuya evolución es más o menos previsible.[1]

Scully J. L. lo define como una alteración leve o grave del funcionamiento normal de un organismo o de alguna de sus partes debida a una causa interna o externa.[2]

Comorbilidad

La Real Academia Española lo define como la coexistencia de dos o más enfermedades en un mismo individuo, generalmente relacionadas.[3]

De acuerdo al *National Institute on Drug Abuse*, define la "comorbilidad", también conocida como "morbilidad asociada", como un término utilizado para describir dos o más trastornos o enfermedades que ocurren en la misma persona, las cuales pueden ocurrir al mismo tiempo o uno después del otro.[4] La comorbilidad también implica que hay una interacción entre las dos enfermedades que puede empeorar la evolución de ambas.

Obesidad

La Federación Mundial de Obesidad define a la obesidad como un proceso de enfermedad crónica, recidivante y progresiva.[5]

Generalidades

El SARS-CoV-2 es un virus de ARN positivo envuelto. Pertenece a la familia de Coronaviridae, pertenece a la subfamilia de Orthocoronavirinae, los géneros de Betacoronavirus y subgénero de Sarbecovirus.[6]

En la actualidad existen siete coronavirus que causan enfermedad en humanos. La mayoría ocasionan resfriado común en pacientes sanos y pueden ocasionar enfermedades graves en pacientes inmunocomprometido. Los últimos tres coronavirus humanos han tenido un importante potencial patogénico, el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV), responsable del brote que fue reportado en Guangdong, en el año 2003, el coronavirus relacionado al síndrome respiratorio de Medio Oriente (MERS-CoV), identificado durante un brote en la península arábiga en el año 2012 y recientemente el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo tipo 2 (SARS-CoV-2) identificado por primera vez en Hubei, China causante de la pandemia en curso. [6]

La vía de transmisión primaria entre humanos es la inhalación directa de gotitas infectadas producidas al toser, estornudar y hablar, con un periodo de incubación de 7 días aproximadamente (rango 2-14 días). Otro modo de transmisión descrito menos eficiente es a través del contacto con las manos de superficies contaminadas con estas gotas respiratorias y después tocar la mucosa de los ojos, la nariz o la boca. Mientras que el virus se ha encontrado en muestras de heces de pacientes, la transmisión por vía fecal-oral no está clara. En niños, la principal vía de transmisión es a través del contacto con personas infectadas con el SARS-CoV 2.[6]

Las manifestaciones clínicas se pueden clasifcar en cuatro categorías de gravedad de la enfermedad: asintomática, leve, moderada y grave. A diferencia de los adultos que pueden desarrollar los cuatro tipos de manifestaciones clínicas, los niños son mayoritariamente asintomáticos o presentan una infección leve y, en algunos casos, pueden desarrollar manifestaciones post-COVID-19 graves como el síndorme inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C).[6]

Epidemiología de la infección por SARS-CoV-2 y principales manifestaciones clínicas en población pediátrica

Datos Internacionales

La pandemia de COVID-19, causada por el virus SARS-CoV-2, continúa impactando severamente la salud de la población y los sistemas de atención médica. Para febrero del 2022 se habían registrado 390,042,867 casos acumulados de COVID-19, lo que representaba 5,023.67 casos por cada 100,000 habitantes a nivel mundial. La Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta que las regiones con más casos acumulados registrados es Europa (39.26%), América (35.62%), Asia Sudoriental (13.63%), Mediterraneo Oriental (5.01%), Pacífico occidental (4.38%), y África (2.09%).[7]

Los estudios de seroprevalencia estiman la prevalencia de anticuerpos contra el SARS-CoV-2. Estos estudios son cruciales para comprender la verdadera extensión de la infección en general, por grupo demográfico y por área geográfica.[8] También son indicativos de los niveles de protección de la población y, por lo tanto, son importantes para informar el modelado de escenarios, la planificación de la salud pública y las políticas nacionales en respuesta a la pandemia.[9]

En un estudio realizado por Naeimi R, y cols., donde se llevo a cabo una revisión sistemática y metanálisis desde el 1 de Diciembre del 2019 al 10 de Julio del 2022, se estimaron la seroprevalencia agrupadas según las regiones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (con intervalos de confianza del 95 %, IC). Se incluyeron 247 estudios con 757 075 niños de 70 países. Las estimaciones de seroprevalencia variaron del 7,3 % (5,8–9,1%) en la primera ola de la pandemia de COVID-19 al 37,6 % (18,1–59,4%) en la quinta ola y al 56,6 % (52,8–60,5%) en la sexta ola. Las seroprevalencias más altas en diferentes olas pandémicas se estimaron para las regiones del Sudeste Asiático (17,9-81,8%) y África (17,2-66,1%); otras fueron la región del Mediterráneo Oriental (13,59-31,34%), América Latina y el Caribe (3,56-21,87%), América del Norte (2,10-37,01%), la región europea (7,80-56,92%), mientras que la seroprevalencia más baja se estimó para la región del Pacífico Occidental (0,01-1,01%).[10]

En una revisión sistemática conducida por Liguoro y cols., se incluyeron sesenta y dos estudios y tres estudios de revisión de tipo narrativa con la finalidad de identificar las principales características y el curso clínico de pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2. En total, la población de niños incluidos fue de 7480 con una edad promedio de 7.6 años. Los afectados evaluados fueron principalmente del sexo masculino (52.1%). Los síntomas más frecuentes fueron fiebre (51.6%) y tos (47.3%). La mayoría de los niños presentaron síntomas leves a moderados (82.1%). Los síntomas graves se presentaron en el 18.9% de los niños, y solamente el 2% del total, ingresaron a una unidad de cuidados intensivos. La frecuencia de mortalidad global fue del 0.08%.[11]

En otra revisión sistemática realizada por Ma y cols., en donde se evaluaron un total de 15 estudios (13 retrospectivos, y 2 series de casos), se investigaron las características clínicas y de laboratorio de pacientes hospitalizados con COVID-19. Entre los hallazgos más relevantes, se encontraron que la fiebre y la tos eran los síntomas más frecuentes en el 46% y 42%, respectivamente. Otros síntomas como la diarrea, vómito y congestión nasal se presentaron en menos del 10% de los casos. Los síntomas severos solamente se presentaron en el 3% de los casos evaluados. Dentro de los hallazgos de laboratorio, la leucopenia (21%) y la linfocitosis (22%) fueron los más comunes. No obstante, un 12% presentó niveles elevados de dímero D y un 17% de proteína C reactiva.[12]

Por otra parte, en un estudio de revisión enfocado a evaluar las características clínicas y gravedad de la infección por SARS-CoV-2 en lactantes, se incluyeron un total de 18 artículos en donde se evaluaron un total de 160 lactantes afectados, principalmente pacientes de China (n=17 estudios) y de Vietnam (n=1). Los síntomas más comunes igualmente que en edades pediátricas más grandes, fueron la fiebre y tos con el 54% y 33%, respectivamente. Sin embargo, la presencia de una enfermedad más severa se presentó hasta en el 7% (n=11) de los pacientes, requiriendo de atención en unidades de cuidados intensivos neonatales, aunque la mortalidad fue muy baja (0.006%) en comparación con niños de otras edades. Entre los hallazgos de laboratorio más comunes se encontraron la linfocitosis (61%),

proteína C reactiva elevada (47%), linfopenia (16%) y alteración en pruebas de función renal (11%).[13]

Variantes; Delta y Omicron

Después de un año de la pandemia de COVID-19, surgieron nuevas variantes y se extendieron rápidamente por los continentes. En el Reino Unido, la variante Delta, inicialmente identificada en India en octubre de 2020, se propaga rápidamente en las escuelas siendo los niños la categoría más afectada. La variante Omicron detectada por primera vez en Sudáfrica, en 2021, parecía ser más contagiosa que la variante Delta, asociada con un aumento significativo en el número de infecciones pediátricas y adultas por SARS-CoV-2.[14]

En el Reino Unido, según los datos del estudio Red de Información Clínica COVID-19, la proporción de niños menores de 1 año ingresados en el hospital fue del 42,2 % (período del 14 de diciembre de 2021 al 12 de enero de 2022). Sin embargo, los informes de Escocia, EE. UU., Sudáfrica e Inglaterra mostraron tasas más bajas de hospitalización después de la infección por Omicron en comparación con la infección por la variante Delta.[15,16]

En los EE. UU., un estudio de cohorte retrospectivo realizado en 577 938 pacientes durante el período en que predominan las variantes Delta y Omicron mostró que los resultados en niños menores de 5 años son más leves después de la aparición de la variante Omicron. [17] El riesgo de hospitalización y de ingreso en el servicio de urgencias que se produjo después de la aparición de la variante Omicron fue un tercio y menos de una quinta parte durante el período de la variante Delta, respectivamente. Estos hallazgos también se observaron en niños de 5 a 11 años y de 12 a 17 años. [17]

Datos en México

El análisis nacional integral, reporta 5,166,375 casos totales acumulados hasta febrero del 2022. Con una distribución en la 1ª ola de 813,366, 2ª ola 1,532,266, 3ª ola 1,358,852 y 4ª ola 1,209,468, con una tasa de incidencia acumulada nacional de 43.6 casos por 1,000 habitantes. De los cuales, se registraron en el SISVER, 310,114 casos confirmados en menores de 18 años. [7]

La distribución por sexo muestra un predominio en mujeres (51.7%) en comparación con los hombres (48.3%). La frecuencia en población pediátrica se reportó en grupos quinquenales; <1 año (0.1%), 1-4 años (0.7%), 5-9 años (1.2%), 10-14 años (2.2%), 15-19 años (3.8%), siendo el grupo quinquenal de 15 y 19 años el más afectado.[7]

Síndrome Inflamatorio Multisistémico asociado a SARS-CoV-2 en niños

El síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C) es una enfermedad de hiperinflamación pediátrica (tormenta de citoquinas) que se asoció con la infección por SARS-CoV-2. La cual se ha descrito con manifestaciones clínicas que podrían simular un cuadro de Enfermedad de Kawasaki, de características graves. Se manifiesta de 2 a 4 semanas después de su infección inicial por COVID-19 como consecuencia de una respuesta inmune excesiva. La presentación clínica de MIS-C incluye fiebre alta, inflamación y disfunción multiorgánica incluyendo gastrointestinal, cardiovascular (alta frecuencia de miocarditis hasta el 80%), hematológica, mucocutánea y respiratoria[18]. Aunque es una entidad poco común se ha descrito como una manifestación grave que puede presentarse en individuos sanos. Al respecto, el Centro de Control de Enfermedades de los Estados Unidos, ha descrito los criterios diagnósticos para este síndrome con la finalidad de homogeneizar su reporte y así poder calcular la frecuencia de aparición en población pediátrica.[19] No obstante, su fisiopatogenia es muy distinta a lo que sucede en pacientes sin este síndrome y se conoce como una entidad que debe ser reportada por separado, por lo que no incluiremos a pacientes con esta entidad en el presente trabajo.

Mecanismos propuestos asociados con una menor incidencia y gravedad de la enfermedad COVID-19 en niños

Receptor ACE2

Se ha referido por varios autores que, la patogénesis del virus SARS-CoV-2 depende de la interacción entre la glucoproteína transmembranal S (spike) y receptores celulares específicos de la enzima convertidora de angiotensina II (ACE2). Acerca de la enzima convertidora de angiotensina II, se conoce que el nivel de expresión de la proteína comienza a incrementar a partir de la infancia tardía, cerca de la adolescencia, y a esto, se le atribuye en gran parte que los pacientes pediátricos presenten una menor frecuencia y gravedad de la infección por SARS-CoV-2 en comparación con los adultos.[19,20]

Papel competitivo de otros virus

Otro mecanismo tiene que ver con la competitividad de otros virus contra el SARS-CoV-2 al estar presentes sobre las mismas superficies epiteliales que infectarán. Es bien reconocido, que los niños son susceptibles a las enfermedades causadas por diferentes tipos de virus, y por lo tanto, la formación de anticuerpos producidos contra infecciones diferentes a la causada por el SARS-CoV-2 podría estar relacionada parcialmente con la protección contra COVID-19 en niños.[21]

Exposición reducida

Asimismo, tomando en cuenta las diferentes medidas tomadas por los gobiernos de los diferentes países, al cerrar escuelas, parques, entre otros sitios donde los niños suelen desarrollar sus actividades, éstos, están menos expuestos que los adultos a SARS-CoV-2. De igual manera, se ha descrito, que los niños al haber estado menos expuestos al humo del cigarro y a la contaminación ambiental en comparación a lo que han estado expuestos los adultos, tienen un menor daño del epitelio respiratorio, lo cual, los hace menos susceptibles a padecer la enfermedad por COVID-19.[21]

Inmunidad innata versus adquirida

El sistema inmunológico innato es más activo en los niños y responde de una manera más rápida contra las infecciones en comparación a la respuesta inmunológica adaptativa, más desarrollada en adultos, la cual requiere de la formación de anticuerpos, para poder prevenir enfermedades más graves.[21]

Proceso de inflamación

Hay pruebas de que los niveles de diversas citocinas proinflamatorias son más altos en los adultos que en los niños, y esto puede significar que los adultos experimentan una respuesta inflamatoria más pronunciada que los niños con una exposición similar al SARS-CoV-2.[22]

Diagnóstico

El estándar de oro para confirmar el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 es la prueba de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) sobre una muestra respiratoria nasofaríngea del paciente. La exactitud diagnóstica de la prueba depende de la ventana diagnóstica específica en la que se tome la prueba. Por ejemplo, la carga viral disminuye a partir de la segunda semana de la enfermedad. Asimismo, la tasa de falsos negativos incrementa a medida que la carga viral se encuentra disminuida, por lo que en pacientes asintomáticos o con enfermedad leve, la tasa de falsos negativos es mayor, que en los pacientes con enfermedad moderada a grave.[23]

Al respecto de la carga viral entre niños y adultos, se conoce que ésta no difiere entre grupos de edad, por lo que, a pesar de que la mayoría de los pacientes pediátricos son asintomáticos, pueden ser portadores de la infección tal como los adultos.[24]

Curso clínico de pacientes pediátricos con COVID-19

Hospitalización

De acuerdo a Sumner MW, y cols., quienes realizaron una revisión sistemática y metanálisis donde se incluyeron 118 estudios que representaban a 3,324,851 niños infectados por SARSCoV-2 de 68 países. Se dividieron en tres grupos; estudios basados en la comunidad (N=48) donde se reporto que el 3,3% (IC 95%: 2,7–4,0%) de los niños fueron hospitalizados, estudios de detección en hospitales (N=39) donde el 23,9% (IC 95%: 19,0– 29,2%) de los niños fueron hospitalizados y el tercer grupo de estudio conformado por niños que ya se encontraban hospitalizados (N = 31).[25]

Neumonía

Se sospecha que un paciente pediátrico con COVID-19 presenta datos de neumonía cuando a la fiebre, se agrega tos seca inicialmente, que después se vuelve productiva, pueden presentarse sibilancias, y datos clínicos de hipoxia como disminución en el esfuerzo respiratorio, estertores secos o húmedos. La imagen en la radiografía de tórax puede evidenciar datos de radiopacidades bilaterales compatibles con un infiltrado intersticial. Sin embargo, en algunos casos no se observan alteraciones en la radiografía de tórax, y ante la persistencia de signos y síntomas antes mencionados, se requerirá de la realización de una tomografía de tórax.[26]

En algunos casos, la enfermedad progresa en el transcurso de una semana tras el inicio de los síntomas a presentar datos asociados a una mayor gravedad de la enfermedad:

1. Aumento de la frecuencia respiratoria (en niños menores a 1 año, más de 70 respiraciones por minuto; en niños mayores de 1 año, más de 50 respiraciones por minuto)), excluyendo el impacto que podría estar ocasionando la fiebre o el llanto sobre el conteo de las respiraciones durante el minuto de observación.

2. Saturación de oxígeno en sangre periférica menor al 92%
3. Síntomas asociados con insuficiencia ventilatoria (aleteo nasal, retracción xifoidea, tiros intercostales, disociación toracoabdominal, uso de músculos accesorios de la respiración), cianosis, periodos intermitentes de apnea, entre otros.
4. Disminución del estado de alerta: letargia, convulsiones, coma.
5. Signos de deshidratación

Intubación

El paciente puede progresar en el cuadro clínico antes referido y presentar datos de insuficiencia respiratoria y requerirá de ventilación mecánica asistida. En el estudio de Sumner MW, y cols. la ventilación mecánica invasiva (IMV) se informó en 38 (32 %) estudios sobre pacientes ambulatorios, 14 (12 %) estudios del departamento de emergencias y 23 (19 %) de los pacientes hospitalizados.[25]

Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos

Entre los pacientes hospitalizados, la frecuencia de los pacientes que requieren atención en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos depende del tipo de centro hospitalario del que se trate. Siendo más elevada la frecuencia de ingresos a estas unidades de cuidados intensivos en hospitales de concentración, donde se atienden pacientes pediátricos con presencia de comorbilidades y patologías crónicas.[27]

Sumner MW, y cols., reportaron que, de los estudios basados en la comunidad, el 0,3% (IC 95%: 0,2–0,6%) ingresaron en la UCI, el 0,1% (95%IC: 0,0–2,2%) experimentó un resultado “grave” y 0,02 % (95 %IC: 0,001–0,05 %) falleció. Los que se detectaron en hospitales, el 2,9% (IC 95%: 2,1–3,8%) ingresaron en la UCI, el 1,3% (IC del 95%: 0,5–2,3%) experimentó un resultado grave y el 0,2% (IC del 95%: 0,02–0,5%) murió. Mientras que en los hospitalizados, informaron que el 10,1% (IC 95%: 6,1–14,9%) de los niños requirieron ingreso en la UCI, el 4,2% (IC 95%: 0,0–13,8 %) tuvo un resultado grave y el 1,1% (95% IC: 0,2-2,3%) fallecieron.[25]

Factores asociados a la mortalidad de niños con COVID-19

La comorbilidad subyacente puede ser un factor de riesgo de enfermedad grave en la infancia. La tasa de pacientes con morbilidad preexistente que desarrollaron manifestaciones graves de COVID-19 varió entre el 23 y el 83%. Entre las enfermedades subyacentes, la enfermedad pulmonar crónica fue la más común, seguida por el trastorno cardiovascular y la enfermedad inmunosupresora. La desnutrición, el cáncer y las enfermedades renales también estuvieron implicados.[28]

Frecuencia de comorbilidades y su asociación con la severidad de la infección y mortalidad en población pediátrica con COVID-19

A nivel mundial

A nivel global, para febrero del 2022, se habían acumulado 5,717,963 defunciones de COVID-19. Las regiones más afectadas son: América (44.25%) y Europa (31.24%). La tasa de letalidad (T.L.) global calculada es de 1.47 %; por región, África y América son las regiones con mayor T.L., 2.03 % y 1.82 %, respectivamente.[7]

En en el estudio de Sumner MW, y cols., el resultado grave se definió revisando la propia definición de cada estudio de enfermedad "grave" o "crítica". Dentro de los cuales se incluyeron insuficiencia respiratoria, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), coma o encefalopatía, shock, lesión miocárdica, insuficiencia cardíaca, disfunción de la coagulación, lesión renal aguda (LRA) y/o disfunción multiorgánica potencialmente mortal que requiere intervenciones como ventilación mecánica invasiva (IMV) u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO).[25]

En la revisión sistemática llevada a cabo por Liguoro y cols., se hace referencia a que la frecuencia de comorbilidades en pacientes pediátricos con COVID-19 fue del 22%, la cual, es baja en comparación con la observada en adultos con COVID-19, la cual, es del 75% aproximadamente. Sin embargo, en dicho estudio no se observó que alguno de los pacientes con comorbilidades hubiera muerto. Entre las comorbilidades reportadas en 129 pacientes, se encontraron: asma o enfermedad pulmonar crónica (45%), cardiopatía congénita (23%), pacientes que estaban

recibiendo tratamiento inmunosupresor (12%) y niños con enfermedades neoplásicas (6%), siendo la Leucemia linfoblástica aguda (LLA) la más frecuente. Otras comorbilidades menos frecuentes fueron enfermedades neurológicas, prematurez, y enfermedades metabólicas no especificadas.[11]

En el estudio de Lu y cols., de los 1391 niños a quienes se les realizó la prueba confirmatoria de COVID-19, un total de 171 (12.3%) pacientes fueron confirmados con la infección por SARS-CoV-2. De ellos, los tres pacientes que requirieron de asistencia en Unidades de Cuidados Intensivos presentaban comorbilidades (hidronefrosis, leucemia en fase de mantenimiento e intususcepción). Solamente el paciente con intususcepción murió. [29]

En otra revisión sistemática realizada por Cui y cols., se incluyeron un total de 23 artículos y 452 niños con COVID-19. De ellos, un total de 23 pacientes (5.08%) desarrollaron enfermedad grave, y seis de ellos (26.1%) presentaban alguna comorbilidad. Paciente 1: masculino de 8 años de edad con leucemia linfoblástica aguda y mielosupresión secundaria a la quimioterapia; Paciente 2: masculino de 11 meses de edad con intususcepción; Paciente 3: masculino de 1 año de edad con cálculos renales e hidronefrosis; Paciente 4: masculino de 8 meses de edad con cardiopatía congénita, desnutrición y sospecha de una enfermedad metabólica hereditaria; Paciente 5: masculino de 1 año de edad con cardiopatía congénita; y Paciente 6: recién nacido prematuro con síndrome de dificultad respiratoria aguda.[30]

En el estudio de Harwood, Rachel et al. Se incluyeron 83 estudios, 57 (21 549 pacientes) en el metanálisis y 26 en la síntesis narrativa. Las categorías de edad se describieron como < 1 año, 1 a 4 años, 5 a 9 años, 10 a 14 años y 15 a 21 años. En donde el sexo no se asoció con cuidados intensivos o muerte. Los bebés <1 año tenían mayores probabilidades de ingreso a cuidados intensivos (OR 1,63 (IC del 95 %: 1,40 a 1,90)) y muerte (OR 2,08 (1,57 a 2,86)). Las probabilidades de muerte aumentaron a partir de los 10 años (10 a 14 años O 2,15 (1,54 a 2,98); >14 años O 2,15 (1,61 a 2,88)).[31] El número de comorbilidades se asoció con mayores probabilidades de ingreso a cuidados intensivos y muerte por COVID-19. En comparación con los pacientes sin comorbilidad, la probabilidad para la admisión en cuidados intensivos fue de 1,49 (1,45−1,53) para 1 comorbilidad; 2,58 (2,41−2,75)

para 2 comorbilidades; 2,97 (2,04−4,32) para ≥3 comorbilidades.[31] Los cocientes de probabilidades correspondientes para la muerte fueron: 2,15 (1,98-2,34) para 1 comorbilidad; 4,63 (4,54−4,74) para 2 comorbilidades y 4,98 (3,78−6,65) para ≥3 comorbilidades. Las probabilidades de ingreso a cuidados intensivos aumentaron para todas las comorbilidades aparte del asma (0,92 (0,91-0,94)) y neoplasias (0,85 (0,17-4,21)) con mayores probabilidades de muerte en todas las comorbilidades.[31]

Las comorbilidades neurológicas y cardíacas se asociaron con el mayor aumento en las probabilidades de enfermedad grave o muerte. La obesidad aumentó las probabilidades de enfermedad grave y muerte independientemente de otras comorbilidades. El análisis demostró que, en comparación con los niños sin comorbilidades, el riesgo de ingreso a cuidados intensivos aumentó en aquellos con 1 comorbilidad en un 3,61 % (1,87-5,36); 2 comorbilidades en un 9,26% (4,87−13,65); ≥3 comorbilidades 10,83% (4,39−17,28), y para muerte: 1 comorbilidad 1,50% (0,00−3,10); 2 comorbilidades 4,40% (-0,10−8,80) y ≥3 comorbilidades 4,70 (0,50−8,90).[31]

En otro estudio longitudinal multicentrico realizado por Abbas, Qalab et al., donde se evaluaron parámetros epidemiológicos, clínicos y fenotípicos de los pacientes pediátricos hospitalizados con COVID-19 en Pakistán. Se incluyeron un total de 1090 niños, de 0 a 18 años con una mediana de edad de 5 años (rango intercuartílico 1-10), donde se reporto que las comorbilidades estuvieron presentes en 417 (38,3%) niños. Reportandose entre las más comunes enfermedades cardiovasculares en 135 (12,4%) niños, seguidas de enfermedades del SNC en 54 (5%), así como enfermedades respiratorias y renales en 33 (3%) niños. Esto es similar a la literatura previa que sugiere que los niños con un mayor número de comorbilidades, especialmente enfermedades cardíacas, tienen un mayor riesgo de enfermedad grave y muerte después de la hospitalización por infección por SARS-CoV-2. Se requirió atención en la unidad de cuidados intensivos (UCI) en 334 (31,6%) pacientes y se informaron 203 (18,3%) muertes durante el período de estudio.[32]

Mientras que en el estudio realizado por Widjanarko M y cols., quien realizó una revisión sistemática donde se incluyeron 41 estudios observacionales de 13 países con un total de 285 828 pacientes pediátricos con COVID-19, que comprenden 9 754 pacientes con comorbilidades y 276 074 controles. Las comorbilidades identificadas incluyeron obesidad, malformaciones congénitas, enfermedades neurológicas y síndromes genéticos. Los niños con comorbilidades tenían un riesgo significativamente mayor de desarrollar COVID-19 grave en comparación con los que no las tenían (OR 4.07; 95%CI 2.31 to 7.19; P<0.00001).[33]

En el estudio de Zachariah y cols., en donde estudiaron a 50 pacientes menores de 21 años con COVID-19 en un hospital de referencia de Nueva York, identificaron que la obesidad estuvo asociada (p=0.03) con una enfermedad grave que requirió de ventilación mecánica asistida. La obesidad en este estudio fue definida como un índice de masa corporal mayor del percentil 95 para la edad y sexo, esto de acuerdo con las curvas de crecimiento del Centro de Control de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos.[34]

En el estudio de Xia y cols., siete de 20 pacientes con COVID-19, eran portadores de cardiopatías congénitas o adquiridas. En particular, dos de ellos, eran pacientes que habían sido intervenidos quirúrgicamente para reparación de un defecto del tabique interauricular. No obstante, en estos pacientes, el curso clínico fue bueno, solo presentaron síntomas leves de la enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2. En otro estudio retrospectivo en donde se incluyeron a 25 niños menores a tres años de edad, los síntomas más severos asociados a COVID-19 se presentaron en dos pacientes operados de cardiopatía congénita (sin especificar el tipo de cardiopatía). Uno de ellos era un paciente de ocho meses de edad y el otro de 1 año, quienes desarrollaron insuficiencia renal aguda y coagulopatías. Ambos pacientes fueron intubados y requirieron de ventilación mecánica asistida por neumonía severa, sobreinfección bacteriana concomitante.[35]

México

De acuerdo a una cohorte realizada por Solórzano-Santos F y cols., con la base de datos abierta de la Secretaría de Salud de México, durante el periodo abril 2020 a enero 2022, se incluyerón a 261,099 casos de pacientes menores de 18 años con infección confirmada por SARS-CoV-2, con una edad media de 11,2 ± 4 años, de los cuales, 11,569 (4,43%) fueron hospitalizados y 1,028 (0,39%) fallecieron.[36]

Las variables asociadas con el riesgo de mortalidad fueron la edad menor de 12 meses, la presencia de comorbilidades y la primera ola de infección.

Se reporto que en los menores de un año, la hipertensión se presentó en el 10.4%, seguido por la comorbilidad cardiaca con 10% y en tercer lugar la diabetes con 7.9%. En la población de 1 a 4 años, la hipertensión fue la más frecuente en las defunciones con un 10.4%, seguido por la inmunosupresión en un 6.7%. En la población de 5 a 9 años, la inmunosupresión representó la comorbilidad más frecuente dentro de las defunciones con un 13.7%, seguido por la obesidad con un 8.1%. Al igual que en grupo de 5 a 9 la Inmunosupresión y la obesidad continuaron siendo las más frecuentes en las defunciones en el grupo de 10 a 14 años con un 15 y 13.5% respectivamente. En el grupo etario de los 15 a los 17 la tendencia en las comorbilidades cambió, encontrandose a la obesidad en la primera posición con 16.1% de las defunciones seguido por la insuficiencia renal crónica con 9% y la inmunosupresión con 8.6%.[36]

Los niños con comorbilidades tuvieron una mayor mortalidad, lo que concuerda con estudios internacionales, siendo la obesidad la que se asoció con el mayor riesgo (RR 2,87, IC del 95 %: 1,16–7,07).[36] Estos resultados son importantes dada la alta prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población pediátrica mexicana.

De acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2021 revela en nuestro país la prevalencia de sobrepeso en menores de 9 años es del 23% y en la adolescencia de 24.7% y obesidad en menores de 10 años es el 25% y en adolescentes el 18%.[37]

Se ha reportado que los pacientes con obesidad presentan una resistencia de la vía aérea incrementada, alteraciones en el intercambio gaseoso, un menor volumen pulmonar, y una menor fuerza de la musculatura respiratoria, que ante una neumonía, esto podría jugar en contra a una adecuada recuperación tras la infección por SARS-CoV-2.

Por otra parte de forma similar a lo observado en adultos, la diabetes se identificó como otro factor de riesgo de mortalidad, sin embargo, los datos de China, Italia, España y Estados Unidos sugieren que los niños, adolescentes y jóvenes con diabetes tienen resultados de COVID-19 similares en comparación con sus pares no diabéticos.[38]

Otras comorbilidades asociadas a una mayor mortalidad en el estudio fueron, la inmunosupresión, donde se incluyeron pacientes oncológicos y con inmunodeficiencia primaria, la enfermedad renal crónica, la enfermedad cardiovascular donde se incluía la hipertensión arterial.[36]

En el estudio de Arellano-Llamas, se analizó la misma base de datos, pero actualizada hasta el 10 de Mayo 2020, se reportó que la diabetes es otra de las comorbilidades observada en el 2.49% de niños Mexicanos con COVID-19. Los autores reportaron que los pacientes con inmunosupresión tenían un mayor riesgo de muerte (OR=1.01, IC 95% 1.00-1.02), así como aquellos con otra comorbilidad no especificada (OR=8.77, IC 95%: 2.52-30.52) y con patologías múltiples (OR=8.25, IC 95% 2.11-32.30). Entre otros predictores de mortalidad se encontraron las neumonías, el que el paciente hubiera requerido de intubación endotraqueal y que el paciente haya sido ingresado a la Unidad de Cuidados Intensivos. [39]

Se publicó una serie de tres casos con infección confirmada de SARS-CoV-2 y diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda atendidos en el Hospital 20 de noviembre, del ISSSTE en la Ciudad de México. Los pacientes acudieron al servicio de urgencias por fiebre y neutropenia durante la Pandemia COVID-19. Dos de los pacientes, se encontraban en la fase de consolidación, y uno de ellos se trataba de un paciente que había sido trasplantado. Dos de ellos fueron tratados con

claritromicina y enoxaparina y ambos sobrevivieron a más de 14 días de seguimiento. No obstante, el paciente post-transplantado solo recibió claritromicina dentro de su manejo y murió al día siguiente de su ingreso al hospital. Los tres pacientes correspondían al sexo femenino, tenían una edad entre 4 a 9 años, cuenta de neutrófilos en el rango de 150-475 células x mm^3 y quienes además presentaban niveles elevados al menos 2 veces al valor de referencia para dímero D.[40]

En el anexo 1 se comparte la nueva claisificación de tumores hematológicos por la Organización mundial de la salud (OMS). [41]

III. JUSTIFICACIÓN

Hasta la fecha, son pocos los estudios que han descrito las comorbilidades y la relación que guardan con un curso clínico desfavorable representado por el desarrollo de neumonía. Aunque en adultos se han establecido comorbilidades como la diabetes, hipertensión y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, entre otras, como factores asociados con la severidad de COVID-19, en niños, los datos acerca del impacto de comorbilidades en el pronóstico de la enfermedad son escasos.

Tomando en cuenta que, en el Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, se atienden pacientes con múltiples patologías crónicas y complejas, que en su mayoría requieren de una atención continua para recibir tratamiento, por ejemplo, pacientes con terapias de sustitución renal, operados de trasplantes o aquellos que reciben quimioterapia, será importante conocer cuál es el espectro de comorbilidades que se asocian a la infección por este virus.

El presente estudio pretende identificar cuáles son las comorbilidades asociadas a la infección por SARS-CoV-2 en pacientes pediátricos atendidos en nuestro Hospital, con la finalidad de que se puedan implementar medidas preventivas y poder evitar en la medida de lo posible la infección y el riesgo de complicaciones por COVID-19. El estudio es de importancia social dada la limitada información que aún existe sobre el virus SARS-COV-2 en la población pediátrica y su incremento en frecuencia en los últimos meses.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infección por SARS-CoV-2 tiene una frecuencia (~2%) y gravedad menor (18.9%) en población pediátrica que en adultos. Las razones parecen ser secundarias al funcionamiento del sistema inmune a esta edad. La mortalidad hasta ahora reportada es menor al 0.1% en los estudios en donde se ha incluido una considerable población de pacientes pediátricos. Sin embargo, se ha recomendado que se realice una mayor cantidad de estudios de cohorte en diferentes partes del mundo, con la finalidad de establecer claramente cuál es el impacto global de esta infección en niños. Además, de acuerdo con los datos reportados por la Secretaría de Salud de México hasta febrero 2022, el 4.43% de los pacientes pediátricos presentaba alguna comorbilidad, y éstas están asociadas con un curso clínico desfavorable representado por el desarrollo de neumonía, riesgo de intubación endotraqueal y de ser ingresado a una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. No obstante, no se describen todas las comorbilidades, por ejemplo, en otros estudios se ha observado una mayor frecuencia de infección por SARS-CoV-2 en pacientes con inmunosupresión secundario a enfermedades neoplásicas como leucemia y estos pacientes son los que tienen el mayor riesgo de morir por COVID-19. Tomando en cuenta que, en el Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, se atienden pacientes con múltiples comorbilidades, es importante conocer cuál es el espectro de comorbilidades que se asocian a la infección por este virus.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las comorbilidades preexistentes más frecuentes en niños hospitalizados con COVID19 atendidos en el Hospital de Pediatría CMN SXXI?

V. HIPÓTESIS

Los pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2, tendrán como principal comorbilidad asociada al momento del diagnóstico, la leucemia linfobástica aguda, seguida de la obesidad.

VI. OBJETIVOS

Objetivo General

- Describir la frecuencia de comorbilidades pre-existentes de los pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 en el Hospital de Pediatría CMN SXXI

Objetivos específicos:

- Describir el tipo de comorbilidades pre-existentes de los pacientes atendidos en el hospital de Pediatría con infección por SARS-CoV-2

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio: Estudio transversal, observacional, descriptivo, retrospectivo.

Lugar donde se realizará el estudio: UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Universo de estudio: Pacientes pediátricos hospitalizados con COVID-19

Periodo de estudio: 1 de abril 2020 al 31 de marzo 2021

Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

- Caso confirmado con infección por SARS-CoV-2 a través de prueba RTq-PCR.
- Pacientes menores de 17 años 11 meses de edad
- Cualquier sexo

Criterio de exclusión:

- Pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (MISC)

Aspectos Éticos

Riesgo de la investigación: De acuerdo con lo establecido en el Reglamento y conforme a los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, Título II, Capítulo I, Artículo 17: Al constituir un estudio retrospectivo en el cual no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta; la investigación no tiene riesgo. No se requiere de consentimiento informado, ya que no se contactará directamente a los participantes, sino se realizará la revisión de expedientes clínicos.

Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad: El presente estudio aportará información importante para el clínico que trata pacientes pediátricos con COVID-19. Sin embargo, no representa ningún beneficio directo para el participante, sino solo aporta más al conocimiento del comportamiento de la enfermedad en la edad pediátrica.

Confidencialidad: Para conservar la privacidad y confidencialidad de los pacientes, la información recolectada no contará con el nombre del paciente, solo se le asignará un folio y así es como se capturará en la base de datos. Por otro lado, solo los investigadores tendrán acceso a esta información, la cual se mantendrá resguardada en sus dispositivos electrónicos (computadoras personales) durante 5 años, pues es un tema de investigación reciente donde apenas iniciamos el camino de su dominio. En caso de que el estudio sea aceptado y posteriormente los resultados sean publicados, los nombres y afiliaciones de los participantes no serán divulgados.

VIII. TABLA DE VARIABLES

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable	Escala de Medición
Sexo	Conjunto de características físicas, fisiológicas y anatómicas que definen a los seres humanos como hombre y mujer.	Grupo de personas pertenecientes a un mismo sexo.	Cualitativa Nominal Dicotómica	1. Masculino 2. Femenino
Edad	Tiempo transcurrido de vida desde el nacimiento hasta el momento de referencia.	Periodo de tiempo en el que transcurre la vida de un ser humano hasta el momento de la confirmación del diagnóstico de infección por SARS-CoV-2	Cuantitativa continua	1. Meses
Comorbilidad	Coexistencia de dos o más enfermedades en un mismo individuo, generalmente relacionadas.	Presencia de una o más enfermedades previamente al ingreso de su hospitalización por infección por SARS-CoV-2.	Cualitativa nominal dicotómica	1. Si 2. No
Tipo de comorbilidad	Enfermedad o condición patológica que el paciente tenía previamente al momento del estudio.	Se registrará el tipo de comorbilidad del paciente registrado en el expediente clínico.	Cualitativa Nominal politómica	1.Leucemia 2. Obesidad 3.Enf. cardiaca 4.Enf. neurológica 5. Otras

Índice de masa corporal	Razón matemática que asocia la masa (peso) y la altura (talla) de un individuo, para clasificarlo en infrapeso, peso normal, sobrepeso y obesidad.	Se calculará el índice de masa corporal (IMC) de cada paciente mayor a 2 años con el peso y talla registrados a su ingreso. Posteriormente se percentilará el IMC de acuerdo con las tablas de la CDC 2000. El IMC menor a la percentila 10 será considerado desnutrición, un IMC mayor o igual a la percentila 10 pero menor a la 85 se encontrará en un peso adecuado, un IMC mayor o igual a la percentila 85 pero menor a la 95 será sobrepeso, el IMC mayor o igual a la percentila 95 será considerado como obesidad.	Cualitativa Ordinal politómica	1. Desnutrición 2. Peso adecuado 3. Sobrepeso 4. Obesidad

Relación peso/talla (P/T)	Relación del peso para la talla mediante percentiles ó calculando puntuación Z, valora ambos parametros de acuerdo a la edad del paciente.	Se percentilará el peso para la talla de cada paciente menor de 2 años registrados a su ingreso, de acuerdo con las tablas de la Organización mundial de la salud (OMS). El percentil menor a 10 ó puntuación Z menor a 1.88 será considerado subnutrición, el percentil mayor a 10 pero menor a 90 ó puntuación Z+/-1,28 será considerado normal y el percentil mayor a 90 ó puntuación Z mayor a 1.88 será considerado sobrenutrición.	Cualitativa Ordinal politómica	1. Subrenutrición 2. Normal 3. Sobrenutrición

Descripción general del estudio

Previa aceptación por el comité local de investigación, se procedió a revisar la base de datos de pacientes con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2, se registró aquellos que cumplieron con los criterios de selección, posteriormente se recolectó los datos sobre las variables de estudio.

La información que se recolectó fue capturada en una base de datos específicamente diseñada para el estudio y finalmente, se trasladó al programa SPSS versión 21 para su análisis.

Análisis estadístico

Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 21. Se calculó estadística descriptiva por medio de frecuencias y porcentajes para las variables categóricas. Se calcularon medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas dependiendo si la distribución fue de tipo paramétrica (promedio, desviación estandar) o no paramétrica (mediana, rangos intercuartilicos).

Cálculo de tamaño de muestra

Se utilizó la fórmula para el cálculo de prevalencias en poblaciones finitas, tomando en cuenta la frecuencia esperada de pacientes con infección por el virus SARS-CoV-2 con comorbilidad pre-existente de padecimientos neoplásicos del 6% de acuerdo con el estudio de Lu y cols., y considerando un nivel de confianza del 95%, resultando en un tamaño de muestra mínimo requerido de 60 pacientes hospitalizados con COVID-19 para identificar la frecuencia de comorbilidades pre-existentes.

Tipo de Muestreo: No probabilístico de casos consecutivos.

IX. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se 81 pacientes cumplieron con los criterios de selección y se incluyeron en el análisis final de datos. El rango de edad fue desde 1 mes de vida hasta los 17 años 7 meses con una mediana de 11 años 8 meses, de los cuales el 54.3% de ellos eran del sexo masculino (Tabla 1).

Se clasificó a los pacientes por grupo etáreo en donde la mayoría de los pacientes hospitalizados fueron aquellos que tenían 10 o más años (54.3%). El segundo en frecuencia fueron aquellos entre 6 y 9 años 11 meses con 18.5%, seguido del grupo de 3 a 5 años 11 meses con 13.5%. El grupo que presentó menos comorbilidades fueron los menores de 1 mes con 1.2 %. (Tabla 1).

En 80 (98.7%) pacientes se identificó al menos una comorbilidad.

Tabla 1. Características y número de comorbilidades de los pacientes Hospitalizados con infección por SARS-COV-2 (N=81)

Característica	N	%
Sexo		
Masculino	44	54.3
Femenino	37	45.7
Edad (años)	11.8 (0-17.7)*	
Grupos de edad		
Menor de 1 mes	1	1.2
2 meses a 2 año 11 meses	10	12.3
3 años a 5 años 11 meses	11	13.5
6 años a 9 años 11 meses	15	18.5
Mayor o igual a 10 años	44	54.3
Numero de comorbilidades	1.0 (0-5)*	
Ninguna	1	1.2
Una	40	49.3
Dos	26	32.0
Tres o más	14	17.2

*Mediana (Valores mínimo y máximo)

Se agruparon de acuerdo al número de comorbilidades que presentaron los pacientes, encontrando que el 49.3% contaban con una sola comorbilidad a su ingreso. El segundo en frecuencia fueron 2 comorbilidades con 32.0% y una menor cantidad presentó 3 o más comorbilidades con 17.2%. Cabe mencionar que sólo uno de los pacientes que ingresó, no contaba con ninguna comorbilidad. (Tabla 1).

Tabla 2. Distribución de comorbilidades y su estado antropométrico de acuerdo al IMC y P/T en niños de 0 a 17 años hospitalizados con infección por SARS-COV-2 (N=81)

Enfermedades	**N (%)**	**Indice de masa corporal n (%)**				**Peso / talla (P/T) n (%)**		
		Desnutrición	Peso adecuado	Sobrepeso	Obesidad	P<10	P10-90	p>90
	81 (100)	n=14 (17)	n=15 (18)	n=12 (15)	n=29 (36)	n=3 (4)	n=7 (9)	n=1 (1)
Leucemia	19 (23.4)	4 (28.5)	4 (26.6)	1 (8.3)	10 (34.4)	-	-	-
Cardiopatía congénita	3 (3.7)	-	-	-	-	1 (33.3)	2 (28.5)	-
Hepatoblastoma	3 (3.7)	-	2 (13.3)	-	1 (3.4)	-	-	-
Síndrome de Down	3 (3.7)	-	-	1 (8.3)	1 (3.4)	-	1 (14.2)	-
Síndrome metabólico	2 (2.4)	-	-	-	2 (6.8)	-	-	-
Linfoma	2 (2.4)	1 (7.1)	1 (6.6)	-	-	-	-	-
Diabetes mellitus	2 (2.4)	-	-	1 (8.3)	1 (3.4)	-	-	-
Apendicitis	2 (2.4)	-	1 (6.6)	-	1 (3.4)	-	-	-
Tumor germinal	2 (2.4)	1 (7.1)	1 (6.6)	-	-	-	-	-
Asma	2 (2.4)	1 (7.1)	1 (6.6)	-	-	-	-	-
Displasia broncopulmonar	2 (2.4)	-	-	-	-	2 (66.6)	-	-
Agenesia de cuerpo calloso	1 (1.2)	1 (7.1)	-	-	-	-	-	-
Astrocitoma anaplásico	1 (1.2)	-	-	1 (8.3)	-	-	-	-
Enfermedad renal crónica	1 (1.2)	-	-	-	1 (3.4)	-	-	-
Epilepsia	1 (1.2)	-	-	-	-	-	1 (14.2)	-
Hiperinsulinismo congénito	1 (1.2)	-	-	-	-	-	1 (14.2)	-
Hipotiroidismo congénito	1 (1.2)	-	-	-	-	-	-	1 (100)
MAV*	1 (1.2)	1 (7.1)	-	-	-	-	-	-
Miocardiopatía dilatada	1 (1.2)	1 (7.1)	-	-	-	-	-	-
Osteosarcoma	1 (1.2)	-	1 (6.6)	-	-	-	-	-
Parálisis cerebral infantil	1 (1.2)	1 (7.1)	-	-	-	-	-	-
Retraso del desarrollo	1 (1.2)	-	-	-	1 (3.4)	-	-	-
Sarcoma de Ewing	1 (1.2)	-	1 (6.6)	-	-	-	-	-
Schwannoma maligno	1 (1.2)	1 (7.1)	-	-	-	-	-	-
SIDA	1 (1.2)	-	1 (6.6)	-	-	-	-	-
Sífilis congénita	1 (1.2)	-	-	-	-	-	1 (14.2)	-
Síndrome de blackfan diamond	1 (1.2)	-	-	-	1 (3.4)	-	-	-
Síndrome hemofagocítico	1 (1.2)	-	-	-	-	-	1 (14.2)	-
TDAH**	1 (1.2)	-	1 (6.6)	-	-	-	-	-
Tumor desmoplásico	1 (1.2)	1 (7.1)	-	-	-	-	-	-
Ninguna	20 (24.6)	1 (7.1)	1 (6.6)	8 (66.6)	10 (34.4)	-	-	-

*Malformación arteriovenosa **Trastorno por déficit de atención con hiperactividad

La Tabla 2 muestra la distribución de las comorbilidades y su estado antropométrico de acuerdo a la edad de los pacientes incluidos en el estudio. Es importante mencionar que para su agrupación, los pacientes que tuvieron más de una comorbilidad, se tomó en cuenta aquella por la que se le brinda atención médica continua de forma hospitalaria.

La obesidad fue la principal comorbilidad que se presentó en nuestro estudio con un 36%, seguida de la leucemia con 23.4%, la desnutrición con 21% y el sobrepeso con 16%.

En menor frecuencia se encontraron otro tipo de neoplasias como el hepatoblastoma 3.7%, linfoma 2.4%, y tumor germinal 2.4%.

Dentro de las enfermedades neurológicas que se reportaron; epilepsia, parálsis cerebral infantil y retraso del desarrollo con 1.2% cada uno respectivamente.

Las endocrinopatías se presentaron con la misma frecuencia que las enfermedades neurológicas, siendo las más comunes; diabetes mellitus 2.4%, hipotiroidismo congénito 1.2% e hiperinsulinismo congénito 1.2%.

Otras enfermedades que se presentaron con menor frecuencia fueron las respiratorias; asma y displasia broncopulmonar con 2.4% cada una, cardiovasculares; cardiopatías congénitas 3.7% y miocardiopatía dilatada 1.2%, alteraciones genéticas; Síndrome de Down 3.7% y Síndrome de blackfan diamond 1.2%, infecciosas; VIH 1.2% y sífilis congénita 1.2%, quirúrgicas; apendicitis 2.4% y enfermedades del aparato urinario; enfermedad renal crónica 1.2%.

X. DISCUSIÓN

De acuerdo a los datos nacionales hasta febrero del 2022, donde se reportaron 261,099 casos de pacientes menores de 18 años, de los cuales 4.43% tenían al menos una comorbilidad, siendo el grupo más afectado los adolescentes.[36]. En nuestro estudio, de los 81 pacientes hospitalizados el 98.7% tenía al menos una comorbilidad.

En un metaanálisis realizado por Boyan K. Tsankova en Vancouver, BC, Canadá 2021, donde se incluyeron 42 artículos con un total de 285.004 pacientes pediátricos. Se extrapolaron los datos de 362 niños por grupos de edad reportando las siguientes frecuencias; 132 (38%) tenían menos de 1 año, 82 (21%) de 1 a 5 años, 31 (8%) de 6 a 10 años, 22 (6%) de 10 a 14 años y 89 (23%) eran mayores de 14 años.[49] En nuestro estudio se clasificó a los pacientes por grupos etareos, observando que el grupo de adolescentes (54.3%) fue también el más frecuente, mientras que los menores de 1 mes fueron los menos frecuentes (1.2%).

Respecto a la distribución por sexo, Boyan K. Tsankova reporto que el 50.7% eran mujeres y 49.3% eran hombres.[49] En nuestro estudio hubo un ligero predominio del sexo masculino con 54.3%, contrario a lo reportado por la literatura nacional, donse se observo una mayor frecuencia en el sexo femenino con un 51.7% de acuerdo a la Secretaría de salud de México.[7]

En una revisión sistemática de 129 pacientes realizada por Liguoro y cols, se reportaron como principales comorbilidades el asma (45%), cardiopatía congénita (23%) y neoplasias hematologicas (6%).[11] Sin embargo, hasta febrero del 2022 en México los pacientes pediátricos adolesscentes tenían obesidad (16.1%) como la principal comorbilidad, seguida por la insuficiencia renal (9%) y la inmunosupresión (8.6%).[36] En este estudio, el tipo de comorbilidad que se presentó con mayor frecuencia también fue la obesidad (36%) como lo reportado en la literatura nacional, seguida de la leucemia (23.4%) y la desnutrición (21%).

Se sabe poco sobre los factores clínicos asociados con la gravedad de la enfermedad COVID-19 en niños y adolescentes, sin embargo en un estudio de Cohorte realizado por James W. et al., en el cual se recolecto información de 45

hospitales infantiles de EE.UU. Se evaluaron los factores asociados con la hospitalización y gravedad clínica, reportando 19,976 pacientes de los cuales 15,913 (79.7%) fueron dados de alta de Urgencias y 4,063 (20.3%) fueron hospitalizados. Los factores asociados a la hospitalización fueron; la obesidad/diabetes mellitus tipo 2 (OR, 10,4; 95 % IC, 8,9-13,3), seguida del asma (OR, 1,4; IC 95 %, 1,3-1,6) y enfermedad cardiovascular (OR, 5,0; IC 95 %, 4,3-5,8). La mayor gravedad de la enfermedad se asoció con raza negra, edad mayor de 4 años y obesidad/DM tipo 2.[43]

En otro estudio prospectivo realizado en Canada por Drouin O. et al., en el cual se utilizó el Programa Canadiense de Vigilancia Pediátrica (CPSP), a través de cuestionarios semanales en línea distribuidos a la red CPSP de más de 2800 pediatras, para reportar los casos de niños que ingresaron al hospital con infección por SARS-CoV-2. Se reportaron 150 admisiones hospitalarias de niños con infección por SARS-CoV-2, de los cuales los lactantes (37,3%) y adolescentes (29,6%) representaron la mayoría de los casos. De los ingresos hospitalarios, 52 (34,7 %) tenían una enfermedad crítica, 42 (28,0%) que requirieron algún tipo de soporte respiratorio o hemodinámico y 59 (39,3%) tenían al menos 1 comorbilidad subyacente[44]. Los niños con obesidad, afecciones neurológicas crónicas o enfermedad pulmonar crónica distinta del asma tenían más probabilidades de tener COVID-19 grave o crítico.

En este estudio no se evaluó la gravedad de la infección por SARS-CoV-2 asociado a las comorbilidades, sin embargo la obesidad parece ser un factor de riesgo para desarrollar formas graves de COVID-19 en la población pediátrica.

La leucemia fue la segunda comorbilidad más frecuente en nuestro estudio, en contraste con lo reportado por Liguoro y cols. Con 6%, encontrándose en el tercer lugar en frecuencia.[11] No obstante, es importante señalar que este grupo de pacientes se encuentra más vulnerable a la infección por el virus por el estado de inmunidad alterada que presentan, así como la necesidad de acudir a las unidades hospitalarias para recibir su tratamiento con quimioterapia.

XI. CONCLUSIONES

En base a los resultados obtenidos en este estudio se puede concluir que;

La obesidad es la principal comorbilidad más frecuentemente asociada en la población pediátrica con infección por el virus SARS-COV-2 que se hospitalizó en el Hospital de pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

La leucemia es la segunda comorbilidad más frecuentemente asociada en este estudio.

XII. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. *Enfermedad.* https://www.who.int/es
2. Scully J. L. (2004). What is a disease?. *EMBO reports*, *5*(7), 650–653. https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400195
3. Diccionario de la Real Academia Española. *Comorbilidad.* https://dle.rae.es/comorbilidad
4. National Institute on Drug Abuse. *La comorbilidad.* https://www.drugabuse.gov/es/informacion-sobre-drogas/la-comorbilidad
5. Bray GA, Kim KK, Wilding JPH . Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. Obes Rev 2017; 18: 715–723.
6. Leung C. Clinical characteristics of COVID-19 in children: Are they similar to those of SARS? *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(7):1592-1597.
7. INFORME INTEGRAL DE COVID-19 EN MÉXICO Número 05-2022 | 06 de abril de 2022. Secretaría de Salud. Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud.
8. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, Schlub TE, Wheatley AK, Juno JA, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. Nat Med. 2021 Jul;27(7):1205–11.
9. Earle KA, Ambrosino DM, Fiore-Gartland A, Goldblatt D, Gilbert PB, Siber GR, et al. Evidence for antibody as a protective correlate for COVID-19 vaccines. Vaccine. 2021 Jul;39(32):4423–8.
10. Naeimi R, Sepidarkish M, Mollalo A, Parsa H, Mahjour S, Safarpour F, Almukhtar M, Mechaal A, Chemaitelly H, Sartip B, Marhoommirzabak E, Ardekani A, Hotez PJ, Gasser RB, Rostami A. SARS-CoV-2 seroprevalence in children worldwide: A systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine. 2023 Feb;56:101786. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101786.
11. Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, et al. SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2020;179(7):1029-1046.
12. Ma X, Liu S, Chen L, Zhuang L, Zhang J, Xin Y. The clinical characteristics of pediatric inpatients with SARS-CoV-2 infection: A meta-analysis and systematic review. *J Med Virol.* 2020.

13. Raba AA, Abobaker A, Elgenaidi IS, Daoud A. Novel coronavirus infection (COVID-19) in children younger than one year: A systematic review of symptoms, management and outcomes. *Acta Paediatr.* 2020.

14. Khemiri, H., Ayouni, K., Triki, H. *et al.* SARS-CoV-2 infection in pediatric population before and during the Delta (B.1.617.2) and Omicron (B.1.1.529) variants era. *Virol J* **19**, 144 (2022). https://doi.org/10.1186/s12985-022-01873-4

15. Torjesen I. Covid-19: Omicron variant is linked to steep rise in hospital admissions of very young children. BMJ. 2022;14(376):o110. https://doi. org/10.1136/bmj.o110.

16. Scientific Advisory Group for Emergencies. CO-CIN: Child admissions and severity by epoch CO-CIN update January 2022, 6–14 Jan 2022. https://www.gov.uk/government/publications/co-cin-child-admis sions-and-severity-by-epoch-co-cin-update-january-2022-6-janua ry-2022

17. Wang L, Berger NA, Kaelber DC, Davis PB, Volkow ND, Xu R. Compari- son of outcomes from COVID infection in pediatric and adult patients before and after the emergence of Omicron. medRxiv [Preprint]. 2022 Jan 2:2021.12.30.21268495. doi: https://doi.org/10.1101/2021.12.30. 21268495. PMID: 35018384; PMCID: PMC8750707.

18. United, Prevention SCfDCa. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19). 2020; https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp. Accessed 07/07/2020, 2020.

19. Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol.* 2020;92(6):568-576.

20. Muus C, Luecken MD, Eraslan G, et al. Integrated analyses of single-cell atlases reveal age, gender, and smoking status associations with cell type-specific expression of mediators of SARS-CoV-2 viral entry and highlights inflammatory programs in putative target cells. *bioRxiv.* 2020:2020.2004.2019.049254.

21. Walker DM, Tolentino VR. COVID-19: The impact on pediatric emergency care. *Pediatr Emerg Med Pract.* 2020;17(Suppl 6-1):1-27.
22. Molloy EJ, Bearer CF. COVID-19 in children and altered inflammatory responses. *Pediatr Res*. United States2020.
23. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-1720.
24. Jones TC, Mühlemann B, Veith T, et al. An analysis of SARS-CoV-2 viral load by patient age. *medRxiv.* 2020:2020.2006.2008.20125484.
25. Sumner MW, Kanngiesser A, Lotfali-Khani K, Lodha N, Lorenzetti D, Funk AL and Freedman SB (2022) Severe Outcomes Associated With SARS-CoV-2 Infection in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Pediatr.* 10:916655. doi: 10.3389/fped.2022.916655
26. Duan YN, Zhu YQ, Tang LL, Qin J. CT features of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) in children. *Eur Radiol.* 2020;30(8):4427-4433.
27. Tagarro A, Epalza C, Santos M, et al. Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr.* 2020.
28. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020;395(10229):1054–62.
29. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med.* Vol 3822020:1663-1665.
30. Cui X, Zhang T, Zheng J, et al. Children with coronavirus disease 2019: A review of demographic, clinical, laboratory, and imaging features in pediatric patients. *J Med Virol.* 2020.
31. Harwood, Rachel et al. Which children and young people are at higher risk of severe disease and death after hospitalisation with SARS-CoV-2 infection in children and young people: A systematic review and individual patient meta-analysis. eClinicalMedicine 2022, Volume 44, 101287. https://doi.org/10.1016/j. eclinm.2022.101287
32. Abbas, Qalab et al. Clinical and epidemiological features of pediatric population hospitalized with COVID-19: a multicenter longitudinal study (March 2020–December 2021) from Pakistan. The Lancet Regional Health -

Southeast Asia 2023, Volume 11, 100176.https://doi.org/10. 1016/j.lansea.2023. 100176

33. Widjanarko M, Nindya M, Fernandez G, Jovito A. Comorbidities and COVID-19 severity in pediatric patients: systematic review and meta-analysis. *Paediatrica Indonesiana*, *62*(1), 51-60. DOI: https://doi.org/10.14238/pi62.1.2022.51-60.

34. Zachariah P, Johnson CL, Halabi KC, et al. Epidemiology, Clinical Features, and Disease Severity in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Children's Hospital in New York City, New York. *JAMA Pediatr.* 2020:e202430.

35. Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(5):1169-1174.

36. Solórzano-Santos F, Miranda-Lora AL, et al. Survival analysis and mortality predictors of COVID-19 in a pediatric cohort in Mexico. Front Public Health. 2022 Dec 16;10:969251. doi: 10.3389/fpubh.2022.969251. PMID: 36589967; PMCID: PMC9801985.

37. Shamah-Levy T, Romero-Martínez M, Barrientos-Gutiérrez T, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2021 sobre Covid-19. Resultados nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2022.

38. Shamah-Levy T, Cuevas-Nasu L, Romero-Martínez M, Gómez-Humaran IM, Ávila-Arcos MA, Rivera JA. Nutrition status of children, teenagers, and adults from national health and nutrition surveys in Mexico from 2006 to 2020. *Front Nutr.* (2021) 8:246. doi: 10.3389/fnut.2021.777246

39. Arellano-Llamas A, Hernández-Caballero A. COVID-19 in Mexican children and adolescents until May 10t^{h,} 2020. A focus on patients with diabetes. *Rev Mex Endocrinol Metab Nutr.* 2020;7:80-86.

40. Flores V, Miranda R, Merino L, et al. SARS-CoV-2 infection in children with febrile neutropenia. *Ann Hematol*2020:1-2.

41. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et. al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022 Jul;36(7):1720-1748.
doi: 10.1038/s41375-022-01620-2. Epub 2022 Jun 22.

42. Boyan K. Tsankov, et al. Severe COVID-19 Infection and Pediatric Comorbidities: A Systematc Review and Meta-Analysis. *International Journal of Infectious Diseases.* 2021; (103): e246-e256.

43. James W Antoon, Carlos G Grijalva, et al. Factors Associated With COVID-19 Disease Severity in US Children and Adolescents. *Journal of Hospital Medicine. Society of Hospital Medicine.* October 2021;16 (10):e581-e640. **https://doi.org/10.12788/jhm.3689**

44. Drouin O, Hepburn CM, Farrar DS, et al. Characteristics of children admitted to hospital with acute SARS-CoV-2 infection in Canada in 2020. *Canadian Paediatric Surveillance Program COVID-19 Study Team.* CMAJ. 2021 Sep 27;193(38):E1483-E1493. doi: 10.1503/cmaj.210053. PMID: 34580141; PMCID: PMC8486480.

ANEXO 1.

Tabla 3. Clasificación de la OMS de neoplasias hematológicas, 5.ª edición: proliferaciones linfoides de células B y linfomas.	
Lesiones de tipo tumoral con predominio de células B.	***Linfomas de células B grandes***
Proliferaciones linfoides ricas en células B reactivas que pueden imitar Linfoma.	Linfoma difuso de células B grandes
Enfermedad relacionada con IgG4	Linfoma de células B grandes ricas en histiocitos/células T
Enfermedad de Castleman unicéntrica	Linfoma difuso de células B grandes/linfoma de células B de alto grado con reordenamientos de MYC y BCL2
Enfermedad de Castleman multicéntrica idiopática	Linfoma de células B grandes ALK positivo
Enfermedad de Castleman multicéntrica asociada a KSHV/HHV8	Linfoma de células B grandes con reordenamiento IRF4
Neoplasias precursoras de células B	Linfoma de células B de alto grado con aberraciones 11q
Leucemias/linfomas linfoblásticos de células B	Granulomatosis linfomatoide
Leucemia/linfoma linfoblástico B	Linfoma difuso de células B grandes positivo para EBV
Leucemia linfoblástica B/linfoma con hiperdiploidía alta	Linfoma difuso de células B grandes asociado con inflamación crónica
Leucemia linfoblástica B/linfoma con hipodiploidía	Linfoma de células B grandes asociado a fibrina
Leucemia/linfoma linfoblástico B con iAMP21	Linfoma de células B grandes asociado a sobrecarga de líquidos
Leucemia/linfoma linfoblástico B con fusión BCR::ABL1	Linfoma plasmablástico
Leucemia/linfoma linfoblástico B con características similares a BCR::ABL1	Linfoma primario de células B grandes de sitios inmunes privilegiados
Leucemia/linfoma linfoblástico B con reordenamiento KMT2A	Linfoma cutáneo primario difuso de células B grandes
Leucemia/linfoma linfoblástico B con ETV6:: Fusión RUNX1	Linfoma intravascular de células B grandes
Leucemia/linfoma linfoblástico B con características similares a ETV6::RUNX1	Linfoma mediastínico primario de células B grandes
Leucemia/linfoma linfoblástico B con fusión TCF3::PBX1	Linfoma de la zona gris del mediastino
Leucemia/linfoma linfoblástico B con fusión IGH::IL3	Linfoma de células B de alto grado
Leucemia/linfoma linfoblástico B con fusión TCF3::HLF	***Linfoma de Burkitt***
Leucemia/linfoma linfoblástico B con otras anomalías genéticas definidas	Linfoma de Burkitt
Neoplasias de células B maduras	***Linfomas y proliferaciones linfoides de células B asociadas a KSHV/HHV8***
Pequeñas proliferaciones linfocíticas preneoplásicas y neoplásicas	Linfoma de efusión primaria
Linfocitosis monoclonal de células B	Linfoma difuso de células B grandes positivo para KSHV/HHV8
Leucemia linfocítica crónica/linfoma de linfocitos pequeños	Trastorno linfoproliferativo germinotrópico positivo para KSHV/HHV8

Linfomas y leucemias de células B esplénicas	***Proliferaciones linfoides y linfomas asociados con inmunodeficiencia y desregulación***
Leucemia de células peludas	Hiperplasias que surgen en inmunodeficiencia/desregulación
Linfoma esplénico de la zona marginal	Trastornos linfoproliferativos polimórficos que surgen en la inmunodeficiencia/ desregulación
Linfoma esplénico difuso de pulpa roja de células B pequeñas	Úlcera mucocutánea positiva para EBV
Linfoma/leucemia de células B esplénicas con nucléolos prominentes	Linfomas que surgen en inmunodeficiencia/desregulación
Linfoma linfoplasmocitario	Error congénito de las proliferaciones linfoides y linfomas asociados a la inmunidad
Linfoma linfoplasmocitario	***Linfoma de Hodgkin***
Linfoma de la zona marginal	Linfoma de Hodgkin clásico
Linfoma extraganglionar de la zona marginal del tejido linfoide asociado a mucosas	Linfoma de Hodgkin con predominio de linfocitos nodulares
Linfoma cutáneo primario de la zona marginal	**Neoplasias de células plasmáticas y otras enfermedades con paraproteínas**
Linfoma ganglionar de la zona marginal	***Gammapatías monoclonales***
Linfoma pediátrico de la zona marginal	Enfermedad de las aglutininas frías
Linfoma folicular	Gammapatía monoclonal IgM de significado indeterminado
Neoplasia folicular de células B in situ	Gammapatía monoclonal no IgM de significado indeterminado
Linfoma folicular	Gammapatía monoclonal de importancia renal
Linfoma folicular de tipo pediátrico	***Enfermedades con depósito de inmunoglobulina monoclonal***
Linfoma folicular de tipo duodenal	Amiloidosis relacionada con inmunoglobulina (AL)
Linfoma centrofolicular cutáneo	Enfermedad por depósito de inmunoglobulina monoclonal
Linfoma centrofolicular cutáneo primario	***Enfermedades de cadena pesada***
Linfoma de células del manto	Enfermedad de la cadena pesada mu
Neoplasia de células del manto in situ	Enfermedad de cadena pesada gamma
Linfoma de células del manto	Enfermedad de cadena pesada alfa
Linfoma leucémico no ganglionar de células del manto	***Neoplasias de células plasmáticas***
Transformaciones de linfomas de células B indolentes	Plasmacitoma
Transformaciones de linfomas de células B indolentes	Mieloma de células plasmáticas
	Neoplasias de células plasmáticas con síndrome paraneoplásico asociado

Tabla 4. Clasificación de la OMS de neoplasias hematológicas, 5.ª edición: proliferaciones linfoides y linfomas de células T y células NK.	
Lesiones similares a tumores con predominio de células T	***Linfomas y proliferaciones linfoides intestinales de células T y células NK***
Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto	Linfoma indolente de células T del tracto gastrointestinal
Proliferación indolente de linfoblastos T	Trastorno linfoproliferativo indolente de células NK del tracto gastrointestinal
Síndrome linfoproliferativo autoinmune	Linfoma de células T asociado a enteropatía
Neoplasias de células T precursoras	Linfoma epiteliotrópico intestinal monomórfico de células T
Leucemia/linfoma linfoblástico T	Linfoma intestinal de células T
Leucemia/linfoma linfoblástico T	***Linfoma hepatoesplénico de células T***
Leucemia/linfoma linfoblástico de precursores T tempranos	Linfoma hepatoesplénico de células T
Neoplasias de células T y células NK maduras	***Linfoma anaplásico de células grandes***
Leucemias de células T maduras y células NK	Linfoma anaplásico de células grandes ALK positivo
Leucemia prolinfocítica T	Linfoma anaplásico de células grandes ALK negativo
Leucemia linfocítica granular T-grande	Linfoma anaplásico de células grandes asociado a implantes mamarios
Leucemia linfocítica granular grande NK	**Linfoma de células auxiliares foliculares T ganglionares (TFH)**
Leucemia/linfoma de células T del adulto	Linfoma de células TFH ganglionar, tipo angioinmunoblástico
síndrome de Sézary	Linfoma ganglionar de células TFH, tipo folicular
Leucemia de células NK agresiva	Linfoma de células TFH ganglionar
Linfomas cutáneos primarios de células T	***Otros linfomas periféricos de células T***
Trastorno linfoproliferativo de células T pequeñas o medianas positivas para CD4 cutáneas primarias	Linfoma periférico de células T, no especificado de otro modo
Trastorno linfoproliferativo primario cutáneo acral CD8 positivo	***Linfomas de células T/NK VEB positivos***
Micosis fungoide	Linfoma de células T y NK de ganglios positivos para EBV
Trastorno linfoproliferativo cutáneo primario de células T CD30 positivas: Papulosis linfomatoide	Linfoma extraganglionar de células T/NK
Trastorno linfoproliferativo cutáneo primario de células T CD30 positivas: linfoma anaplásico de células grandes cutáneo primario	***Proliferaciones linfoides de células T y NK positivas para EBV y linfomas de la infancia***
Linfoma subcutáneo de células T tipo paniculitis	Alergia severa a la picadura de mosquito
Linfoma cutáneo primario de células T gamma/delta	Trastorno linfoproliferativo hidroa vacciniforme
Linfoma de células T citotóxico epidermotrópico agresivo positivo para CD8 cutáneo primario	Enfermedad sistémica crónica activa por EBV
Linfoma cutáneo primario de células T periféricas	Linfoma sistémico de células T positivas para EBV de la infancia

ANEXO 2.

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS				
Fecha de recolección				
Número de folio del paciente				
Sexo del paciente				
Fecha de nacimiento				
Peso (Kg)	Talla (cm)		IMC:	
Fecha de ingreso al hospital				
Fecha de confirmación de SARS-CoV-2				
Comorbilidad			Si	No
	Asma			
	Diabetes			
	Obesidad (IMC ≥p95 CDC)			
	Neoplasia			
	Tipo de Neoplasia			
	Leucemia			
	Linfoma			
	Tumor Sólido			
	Tumor del SNC			
	Otro (Especificar)			
	Hepatitis autoinmune			
	Enfermedad reumatológica			
	Otra (Especificar)			
	Recibe Inmunosupresor			
	Ciclosporina			
	Dexametasona			
	Hidrocortisona			
	Otro (cual)			
Complicaciones				
Neumonía	Si		No	
Intubación	Si		No	
Ingreso a la UCIN/UTIP				
Tipo de Egreso	Muerte		Domicilio	
Fecha de Defunción/Egreso				
Causas de Defunción				