



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

Neumonía grave en tiempos de
pandemia. Una experiencia en
terapia intensiva pediátrica Hospital
Infantil de México "Federico Gómez"
2020.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

MEDICINA CRÍTICA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

Dra. Ilse Esvelia Romero Uribe

TUTOR:

Dr. Héctor Antonio Carrillo López



[Firma manuscrita]

CIUDAD DE MÉXICO

2021





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central




UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL


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

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

DR. SARBELIO MORENO ESPINOZA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



DR. HÉCTOR ANTONIO CARRILLO LÓPEZ
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA CRITICA PEDIATRICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



DR. ADRIÁN CHÁVEZ LÓPEZ
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA CRITICA PEDIATRICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Índice

RESUMEN.....	4
ANTECEDENTES.....	5
MARCO TEÓRICO	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	20
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	21
JUSTIFICACIÓN.....	22
OBJETIVOS.....	23
PRINCIPAL.....	23
SECUNDARIOS.....	23
HIPÓTESIS.....	24
DISEÑO DE ESTUDIO.....	25
Criterios de inclusión.....	25
Criterios de exclusión.....	25
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	25
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.....	26
RESULTADOS.....	34
DISCUSIÓN.....	36
CONCLUSIÓN.....	38
LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	39
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	40
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	41
ANEXOS.....	44

RESUMEN

Antecedentes: El brote de coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), que se informó por primera vez en Wuhan, China, en diciembre de 2019, ha tenido un enorme impacto en el mundo entero, al igual que en la población pediátrica provocando neumonías graves.

Marco teórico: En estudios de biopsia o autopsia los pacientes con COVID-19 mostraron **daño alveolar difuso**, con inflamación exudativa, acompañada de hiperplasia epitelial y posterior fibrosis, además de coagulopatía y síndromes de hiperinflación.

Justificación: Debido a los escasos reportes que existen en la literatura acerca del patrón de presentación del SARS CoV2, es de suma importancia poder definir estos patrones en pacientes pediátricos.

Objetivos: Identificar, caracterizar y comparar los distintos tipos de afectación en los pacientes con COVID-19 con neumonías graves de otras etiologías hospitalizados en el área de Terapia Intensiva.

Material y métodos: Es una serie de casos capturada en forma prospectiva, descriptiva, lineal, siendo esta tesis un reporte preliminar. El análisis estadístico se efectuará con medidas de tendencia central y de dispersión.

Discusión: En la presente tesis documenta que, por el momento al menos, no es posible identificar un patrón ventilatorio característico de neumonía por COVID-19. Aunque sí hay evidencia que sugiere la presencia de hipercoagulabilidad, tanto este aspecto como en el de la respuesta hiperinflamatoria, no se puede identificar un patrón distintivo de otras etiologías. Este resultado, claro está, es preliminar, dado que se analizó una muestra pequeña.

Conclusiones: Este trabajo presenta increíbles áreas de oportunidad para continuar su desarrollo tomándose la presente como un trabajo preliminar con la finalidad de mejorar y estandarizar los protocolos diagnóstico – terapéuticos en nuestra institución, con la finalidad de reducción de estancia intrahospitalaria así como mejoría de la calidad de atención otorgada.

ANTECEDENTES

El brote de coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), que se informó por primera vez en Wuhan, China, en diciembre de 2019, ha tenido un enorme impacto en China y el mundo entero. La enfermedad causada por el SARS-CoV-2 se denomina enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Para el 19 de marzo de 2020, el número de casos confirmados había aumentado a más de 200 000. Aunque la mayoría de los pacientes infectados con SARS-CoV-2 tenían una enfermedad leve, aproximadamente el 5% de los pacientes tenían una **lesión pulmonar grave o incluso disfunción multiorgánica**. (1)

El comportamiento de esta epidemia contrasta con el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-Cov) ocurrido en 2002-2003 y con el Síndrome Respiratorio del Oriente Medio (MERS- Cov) en la península arábiga en el 2013 donde la tasa de letalidad de COVID 19 es inferior respecto a los otros agentes con un 3%. (2)

Sin embargo, de la literatura descrita a nivel mundial 815 artículos hasta marzo del 2020, en sólo 18 estudios se describe las lesión pulmonar asociada a COVID 19 en niños. (3) Por ello, es de suma importancia la descripción de esta enfermedad en población pediátrica, así como de los posibles diagnósticos diferenciales de la misma durante esta pandemia en nuestro país.

MARCO TEÓRICO

Los *Coronaviridae* son una familia de virus causantes de diversas enfermedades de vías respiratorias en humanos, desde el resfriado común hasta el SARS; los cuales poseen un genoma ARN de una cadena con variaciones de las 26-42 kilobases de longitud. Se han identificado varios hospederos tanto en aves como en mamíferos. (2)

Se clasifican en cuatro géneros: alfa, beta, gamma y delta. Los coronavirus humanos (HCoV) se encuentran en dos de estos géneros: alfa coronavirus (HCoV-229E y HCoV-NL63) y beta coronavirus (HCoV-HKU1, HCoV-OC43, coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente [MERS-CoV] y el coronavirus del síndrome respiratorio agudo y grave [SARS-CoV]) responsables de 858 y 774 muertes respectivamente. (2,4)

El SARS CoV2 pertenece al género beta, fue descrito a finales de diciembre del 2019, cuando se identificó un brote de neumonía viral en Wuhan provincia china de Hubei, en donde la procedencia del caso índice procedimiento del mercado de mariscos Huanan donde se comercializan además de animales acuáticos, aves y conejos. (4)

Este tipo de virus contiene un material genético de ARN de hebra sencilla de polaridad positiva [(+) ssARN], con un tamaño de 27-32 kilobases. Está constituido por una nucleocápside y esta a su vez está compuesta por (+) ssARN y la Nucleoproteína; esta estructura está cubierta de una bicapa lipídica. Aquí se encuentran otras proteínas estructurales del coronavirus como es la proteína Spike que cubre esta partícula viral, así como dímeros de Hemaglutinina-Esterasa (HE); también consta la proteína de Envoltura (E) altamente hidrofóbica y la proteína de Membrana (M), la más abundante en la superficie del virión, como se observa en la figura 1. (5)

La OMS publica el 05 de enero del 2020 el primer reporte de un brote epidémico relativo a un nuevo virus donde arroja recomendaciones a China tomando como

base la experiencia con el SARS y el MERS, así como las vías de transmisión conocidas de los virus respiratorios. (6)

Prácticamente una semana después de las recomendaciones emitidas, el día 13 de enero se conoce el primer caso confirmado en Tailandia que resulta el primer registro fuera de Wuhan. (6)

Dadas las muestras obtenidas del aspirado bronquial de los pacientes reportados en Wuhan, el 28 de enero del 2020 se realiza la secuenciación del genoma del nuevo virus y se confirma la transmisión de persona a persona. (4)

El 20 de enero el director general de la OMS convoca a un comité de emergencia declarando el brote una emergencia de salud pública de importancia internacional, hasta entonces señalaba la existencia de un total de 7818 casos confirmados en todo el mundo, la mayoría de ellos en China y 82 en otros 18 países. (6)

Los primeros casos confirmados en México se informaron el 28 de febrero de 2020: un caso en la Ciudad de México y el otro en el Estado de Sinaloa. Ambos casos tenían antecedentes de viaje a la región de Lombardía en Italia antes del inicio de los síntomas. (6)

El 11 de marzo de 2020 dado los alarmantes niveles de propagación de la enfermedad y por su gravedad, y por los niveles también alarmantes de inacción, la OMS determina en su evaluación que la COVID-19 puede caracterizarse como una pandemia. (6)

El origen es una incógnita, es ya reconocido el origen zoonótico de dicho virus, pero debido a su estrecha similitud con los coronavirus de murciélago, es probable que estos sean el reservorio primario del virus, pues con la reaparición de esta nueva clase de coronavirus se realizaron diversos estudios y se descubrió que el 2019-nCoV es un 96% idéntico a nivel del genoma a un coronavirus de murciélago. Es así como se especula que el SARS-CoV se transmitió a los humanos de animales exóticos en mercados en el brote, mientras que el MERS-CoV se transmitió de los

camellos a los humanos. La transmisión actual es de persona-persona por gotas respiratorias, después de un contacto cercano con una persona infectada (< 2 metros) o contacto directo con superficies contaminadas por secreciones infectadas. La transmisión también se podría producir a través de heces contaminadas pero la propagación por esta vía es mucho menos relevante. (5,8)

Una vez en contacto con el ser humano 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; por lo que es sabido que la transmisión puede ocurrir incluso en pacientes portadores asintomáticos. Sin embargo, los pacientes con infección por 2019-nCoV detectados en estado severo o fatal tienen una mayor probabilidad de transmitir este virus, ya que eliminan una mayor cantidad de partículas infectivas en comparación con los pacientes que presentan la infección de forma leve o asintomática. (5)

El número promedio de casos nuevos que genera un caso de coronavirus a lo largo de su período infeccioso (R_0) oscila entre 2,24 (IC 95%: 1,96-2,55) y 3,58 (IC 95%: 2,89-4,39)²¹, es decir, que una persona puede llegar a infectar aproximadamente de 2 a 4 personas, lo que significa que la infección puede propagarse rápida y ampliamente. ⁷ El período de incubación habitual es de 4 a 6 días, pero puede variar entre 2 y 14 días, lo suficientemente largo como para que una persona pueda haber cambiado de continente antes de desarrollar la enfermedad.(8,9)

El nuevo coronavirus puede infectar a personas de todas las edades, aunque las personas mayores y aquellas con afecciones médicas preexistentes (como obesidad, hipertensión, asma, diabetes y enfermedades cardíacas) parecen ser más vulnerables a enfermarse seriamente con el virus, reportándose así una tasa de mortalidad > 8% en personas mayores a 70 años. Según informes, la mayoría de los pacientes fallecidos tenían una edad promedio de 56 años, y en gran parte padecían otras enfermedades (cardíacas, accidente cerebrovascular, diabetes, etc.) que pudieron haberlos hecho más vulnerables al virus. El Centro Chino para el

Control y la Prevención de Enfermedades dijo que de 1 a 2 hombres estaban infectados por cada mujer. (5)

Por su parte, los niños comprenden una población peculiar que posee un sistema inmune distinto al de los adultos, por lo que la transmisión del virus a través de sus madres con infección sospechada o confirmada ocurre fácilmente. Sin embargo, se ha observado una severidad menor y una mortalidad extremadamente baja. (5,10)

De las descripciones existentes en la población pediátrica, en la provincia de Zhejiang en China, se dio al inicio de la pandemia el mayor número de pacientes positivos confirmados por prueba PCR, debido a que esta prueba se aplicó de forma más temprana y amplia. De los diez pacientes pediátricos detectados, entre 3 y medio meses y 17 años, la mayoría fueron casos leves, y sólo tres mostraron neumonía. (10)

Anteriormente se consideraba que el riesgo de transmisión vertical era poco probable, por ausencia de aislamiento viral en fluidos o líquido amniótico y se consideraba que las infecciones en pacientes eran por transmisión horizontal. (8) Sin embargo, la información acerca de este agente se actualiza día con día, hoy se conoce que también existe infección por vía vertical, así como a través de la leche materna, aún cuando la madre se comporte como portadora asintomática. (11)

FISIOPATOLOGÍA

En estudios de biopsia o autopsia los pacientes con COVID-19 mostraron **daño alveolar difuso**, tanto desde la fase inicial como en la tardía, principalmente con inflamación exudativa, acompañada de hiperplasia epitelial, con fibrosis creciente en la etapa tardía. (1)

En algunos casos, se observa degeneración, células epiteliales necróticas y componentes mucosos exfoliados en el bronquiolo, así como formación de membranas hialinas en algunos alveolos. El infiltrado inflamatorio es principalmente

con linfocitos y macrófagos, los primeros en su mayoría linfocitos T CD4+. Se encuentra proliferación de los neumocitos tipo II y descamación focal del epitelio alveolar. Los vasos sanguíneos de los septos alveolares mostraron congestión, dilatación y edema en sus paredes, con presencia de trombos hialinos en la microvasculatura. Vale la pena mencionar que hay una cierta cantidad de infiltración de eosinófilos en el tejido pulmonar del paciente, cuyo significado y relevancia se desconoce aún. (12)

Algunos pacientes presentan además disfunción cardíaca evidente antes de la muerte, con elevación de enzimas como aspartato aminotransferasa, lactato deshidrogenasa, α -hidroxibutirato deshidrogenasa, creatina quinasa isoenzima, proteína C reactiva hipersensible, mioglobina y troponina de alta sensibilidad. Esto no solo se debe al impacto de la nueva neumonía, sino también a las enfermedades subyacentes primarias (como la hipertensión, la enfermedad coronaria, etc.). Se especula que la lesión aguda del miocardio y la lesión de los vasos sanguíneos pequeños pueden ser causadas por una respuesta de inflamación sistémica inducida por la infección viral. Este grupo de casos e informes han demostrado que las citocinas plasmáticas, en particular las interleucinas (IL) 6 y 10 y otras más, aumentaron significativamente y complementaron la activación antes de la muerte, lo que respalda esta conclusión. (12)

También pueden presentar síntomas gastrointestinales como anorexia, vómitos, dolor abdominal y diarrea. Se ha observado en este grupo de pacientes, que la degeneración de hepatocitos, la necrosis focal, la colestasis de los conductos biliares capilares y la inflamación en el área portal pueden ser daños secundarios a la infección viral.(12)

Se ha encontrado que el riñón expresa altamente ACE2, lo que sugiere que puede ser un objetivo potencial. Alrededor del 3% al 10% de los pacientes con neumonía coronaria nueva pueden estar acompañados de una función renal anormal, y el 7% de los pacientes tienen daño renal agudo. (2,12)

La infección por el virus SARS-CoV2 puede provocar hemorragia y necrosis del bazo y los ganglios linfáticos, la contracción de los folículos linfáticos y la disminución de la densidad de linfocitos. Esto permite especular que los linfocitos T y los macrófagos pueden tener el doble papel de ser células diana y a la vez células reactivas durante la infección por el virus SARS-Cov2. (12)

Los estudios han revelado que el 71.4% de los no sobrevivientes de COVID-19 presentaron algún grado de coagulación intravascular diseminada (≥ 5 puntos según los criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia) y mostraron resultados de coagulación anormales durante las etapas posteriores de la enfermedad. Concentraciones particularmente aumentadas de dímero D y otros productos de degradación de la fibrina se asociaron significativamente con un mal pronóstico. Sin embargo, los mecanismos concretos para la coagulopatía aún no se han identificado. Si el SARS-CoV-2 es capaz de atacar directamente las células endoteliales vasculares que expresan altos niveles de ACE2, y luego conducir a una coagulación y sepsis anormales, aún debe corroborarse. Dado que ACE2 también es un importante regulador de la presión arterial, la alta expresión de ACE2 en el sistema circulatorio después de la infección por SARS-CoV-2 podría contribuir parcialmente a la hipotensión séptica. Se han planteado preguntas sobre el uso de la terapia con inhibidores con bloqueadores de los receptores de angiotensina II (ARB) e inhibidores de la ECA para pacientes con hipertensión arterial COVID-19. Algunos investigadores sugirieron que los inhibidores de la ECA podrían beneficiar a estos pacientes al reducir la inflamación pulmonar, aunque otros argumentaron que los inhibidores de la ECA podrían incrementar la entrada viral al regular los niveles de ACE2. Sin embargo, ha habido poca evidencia clínica sobre el riesgo de tratar a los pacientes con COVID-19 con ARB o inhibidores de la ECA. Se necesita más investigación para explorar si estos medicamentos inhiben o ayudan a la entrada viral. (1,12,13)

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LOS CASOS DE COVID-19

Caso sospechoso: Persona de cualquier edad que en los últimos siete días haya presentado al menos dos o más de los siguientes signos y síntomas: tos, fiebre o cefalea.

Acompañadas de al menos uno de los siguientes signos o síntomas: disnea, artralgias, mialgias, odinofagia, rinorrea, conjuntivitis, dolor torácico.

Caso confirmado: persona que cumple con la definición operacional de caso sospechoso y que cuente con diagnóstico confirmado por la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública reconocidos por el INDRE. (14)

CUADRO CLINICO

En la práctica, muchos pacientes con COVID-19 graves o críticamente enfermos desarrollaron manifestaciones clínicas típicas de choque, incluyendo extremidades frías y pulsos periféricos débiles, incluso en ausencia de hipotensión manifiesta. Muchos de estos pacientes mostraron **acidosis metabólica grave**, lo que indica una posible disfunción de la microcirculación. Además, algunos pacientes tenían insuficiencia hepática y renal además de lesión pulmonar severa. (2)

Estos pacientes cumplieron los criterios de diagnóstico para **sepsis y choque séptico** de acuerdo con el *Sepsis-3 International Consensus* 3 pero la infección por SARS-CoV-2 parecía ser la única causa en la mayoría de ellos.¹ De hecho, en una cohorte de pacientes COVID-19, en el 76% de los pacientes con el síndrome clínico de choque séptico, los cultivos de muestras de sangre y del tracto respiratorio inferior resultaron ser **negativos** para bacterias y hongos. (2)

Por lo tanto, la **sepsis viral** sería el término más preciso para describir las manifestaciones clínicas de pacientes con COVID-19 graves o críticos.⁵ Comprender el mecanismo de la sepsis viral en COVID-19 es indispensable para lograr una mejor atención clínica de estos pacientes. (2)

Existen síndromes clínicos asociados con la infección respiratoria COVID-19:

Infección no complicada: los pacientes con infección viral no complicada del tracto respiratorio superior pueden presentar síntomas inespecíficos, como fiebre, tos, dolor de garganta, congestión nasal, malestar general, dolor de cabeza, dolor muscular o malestar general. No existen signos de deshidratación, sepsis o dificultad respiratoria, ni datos de neumonía severa.

Infección leve de vías respiratorias inferiores: saturación ambiental > 92%. Pueden o no tener fiebre. Tos o dificultad respiratoria y al menos uno de los siguientes: cianosis central o SatO₂ <92% (<90% en prematuros); dificultad respiratoria severa (p.ej., quejido, retracción torácica muy severa); incapacidad o dificultad para alimentación, letargo o pérdida de conocimiento o convulsiones. Pueden presentarse otros signos como son: retracciones torácicas, polipnea (en respiraciones/min): ≥70 en menores de 1 año; ≥50 en mayores de 1 año.

Infección grave de vías inferiores: Gasometría arterial con PaO₂ <60mmHg, PaCO₂ >50mmHg. El diagnóstico es clínico; las imágenes de tórax son útiles para excluir complicaciones (atelectasias, infiltrados, derrame).

Otras manifestaciones asociadas a cuadros graves: Trastornos de la coagulación (tiempo prolongado de protrombina y elevación de dímero D), daño miocárdico (aumento de enzimas miocárdicas, cambios de ST-T en el electrocardiograma, cardiomegalia e insuficiencia cardíaca), disfunción gastrointestinal, elevación de enzimas hepática y rabdomiólisis.

SDRA (síndrome de distrés respiratorio agudo). Inicio nuevo o empeoramiento del cuadro en los 10 días previos Radiografía de tórax o TAC con infiltrados nuevos compatibles con afectación aguda del parénquima pulmonar. Insuficiencia

respiratoria en ausencia de otra etiología como falla cardíaca o sobrecarga de volumen. (15)

Se utilizan aquí la clasificación a través del índice de oxigenación con la ecuación (Presión Media del ventilador X Fracción inspirada de oxígeno/ Presión arterial de oxígeno):

- SDRA leve: $IO \geq 4 < 8$ o $ISO \geq 5 < 7.5$
- SDRA moderado: $IO \geq 8 < 16$ o $ISO IO \geq 7.5 < 12.3$
- SDRA grave: $IO \geq 16$ o $ISO \geq 12.3$

Sepsis: Infección sospechada o comprobada y > 2 criterios de SIRS (Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica) de las cuales uno debe ser temperatura anormal o recuento leucocitario anormal.

Choque séptico: Cualquier hipotensión (Presión arterial sistólica menor al percentil 5 o 2 desviaciones estándar por debajo de la normal para la edad, o 3 de los siguientes datos: estado mental alterado, taquicardia o bradicardia, llenado capilar alargado >2 segundos o vasodilatación caliente con pulsos conservados, taquipnea, piel moteada o erupción petequeal o purpúrica; lactato aumentado, oliguria, hipertermia o hipotermia.(15,16)

DIAGNÓSTICO

Sobre la base de las secuencias del genoma obtenidas, se desarrolló un ensayo de detección de PCR en tiempo real. Los cebadores y sondas de PCR se diseñaron utilizando el software Applied Biosystems Primer Express (ThermoFisher Scientific, Foster City, CA, EE. UU.) sobre la base de los genomas de virus secuenciados. (4)

La PCR es una prueba de sensibilidad variable, la cual está por el momento evolutivo del proceso infeccioso, incluyendo el tiempo de evolución, la carga viral y el lugar de toma de la muestra. Entre los día 0 y el 7 tras el comienzo de la enfermedad, las sensibilidades tanto para pacientes leves como severos fueron: (17)

- Esputo: 89%
- Nasal: 73%
- Oro-faringe: 60%

Existen diversas técnicas para la toma de muestra de acuerdo al sitio de donde se tome, siendo la más estandarizada la toma nasofaríngea que se describe a continuación:

1. Poner la cabeza del paciente en un ángulo de 70 grados.
2. Introducir hisopo en la fosa nasal. Deslizar el hisopo por la mucosa del piso de la fosa nasal hasta tocar la pared posterior de la faringe (introducir el hisopo hacia atrás siguiendo el piso de la nariz).
3. Frotar el hisopo en la nasofaringe, girando para obtener una buena calidad de muestra.
4. Repetir el procedimiento con el mismo hisopo en la otra fosa nasal.
5. Retirar el hisopo, y ponerlo en tubo con medio de transporte, cuidando que quede sumergido en el líquido.
6. Si el hisopo no cabe entero en el frasco debe cortarse o quebrarse para permitir el cierre.

El aspirado bronquial, requiere de técnica aséptica de preferencia realizada por el médico encargado del manejo avanzado de la vía aérea requiriendo al menos 2 ml de muestra para que este se considere viable, la toma de muestra consiste:

1.- Introducir una sonda de aspiración por el tubo endotraqueal y conectar a un colector o trampa estéril.

2.- Retirar la sonda aspirando con movimientos suaves de rotación. 2. No diluir la muestra. Si las secreciones son espesas, se deben aplicar aspiraciones intermitentes hasta conseguir la muestra.

3. Contenedor: Frasco o tubo estéril hermético. (18)

Se han descrito un gran número de pruebas “rápidas” que detectan antígenos y también anticuerpos. Además, hay algunas pruebas desarrolladas como “point-of-care test”, que habitualmente valoran IgM e IgG. Sólo existe una prueba autorizada que aun está en controversia su aplicabilidad, dado que fue diseñada en un estudio del tipo casos-controles, reportando

- Sensibilidad 88.7% (85-91%)
- Especificidad 90.7 (84-95%) (17)

Al momento de este reporte, ninguna de estas pruebas ha sido validada y autorizada en forma oficial en nuestro país.

DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES

Los diagnósticos diferenciales incluyen otras infecciones respiratorias virales como las causadas por virus sincitial respiratorio (VSR), influenza, parainfluenza, rinovirus, adenovirus y metapneumovirus, todos los cuales son causas frecuentes de infección de las vías aéreas inferiores en niños y tienen una presentación clínica similar a COVID-19. 13 En el inicio de la pandemia en México, en los meses de febrero y marzo, los casos de COVID-19 tendieron a coexistir con los casos de temporada infecciones virales estacionales, que incluyen a todos los virus mencionados, y otros más.

Sin embargo, también existen infecciones pulmonares con etiologías bacterianas, con presencia de fiebre de alto grado, estado toxi-infeccioso y, habitualmente, con

presencia de leucocitosis con neutrofilia y mayor número de células inmaduras (pandemia), para lo que es de utilidad como se había indicado con anterior la toma de lavado bronquial para diagnóstico definitivo. Igualmente, las neumonías atípicas por *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia neumoniae* son importantes agentes causales de la comunicación neumonía adquirida en la comunidad en niños. (13)

TRATAMIENTO

Los cuatro principios de relevancia para un manejo terapéutico adecuado de una enfermedad infecciosa, son identificación temprana, aislamiento temprano, diagnóstico temprano, y tratamiento temprano. Cuando se trata de un caso de sospecha COVID-19, el paciente debe mantenerse en una habitación individual con todas las precauciones para prevenir y controlar infecciones antes incluso de la confirmación de laboratorio. (2,3)

Los casos leves deben ser tratados con medicamentos de alivio sintomático, preferiblemente paracetamol o dipirona (metamizol), para controlar la fiebre. Agentes antivirales, incluidos oseltamivir, ribavirina, ganciclovir, remdesivir, lopinavir y ritonavir, se han utilizado para reducir la carga viral y tratar de prevenir posibles complicaciones respiratorias, pero sin aparente beneficios hasta el momento. 14

En una revisión retrospectiva efectuada en China de más de 100 pacientes, se informó que la cloroquina era segura y eficaz en el tratamiento de la neumonía asociada a COVID-19, al documentarse inhibición de los datos inflamatorios sistémicos, reducción de las manifestaciones de gravedad de la neumonía en términos de oxigenación y reducción de las alteraciones pulmonares radiográficas, promoviendo la eliminación del virus y disminuyendo el período de tiempo de la enfermedad. Otro estudio francés con 20 pacientes con COVID-19, documentó que el tratamiento con hidroxicloroquina se asoció con cura de la infección viral, así como que la utilización concomitante de azitromicina condujo a un mayor beneficio. (14). Estudios más recientes que analizaron la eficacia del fármaco en pacientes

críticos con mayor riesgo de muerte mostraron aparente beneficio del uso de hidroxiclороquina / cloroquina (5–10 mg / kg / día de base cloroquina durante 10 días) y azitromicina (10 mg / kg en el primer día, seguido de 5 mg / kg / día durante 4 días con una dosis máxima de 30 mg / kg o 1,500 mg) (2,4,14).

Casos severos con dificultad respiratoria y / o hipoxia ($\text{SaO}_2 < 94\%$) (Síndrome respiratorio agudo severo) deben ser hospitalizados. Las indicaciones para la admisión a la UCI son: insuficiencia respiratoria que requiere apoyo mecánico a la respiración, choque o otra disfunción orgánica que requiere tratamiento (9, 14)

La principal característica de los casos críticos, es la aparición de SDRA con dificultad respiratoria aguda hipoxémica y presencia bilateral de infiltrados pulmonares que no son explicados por disfunción cardíaca o sobrecarga de líquidos. Los principios de tratamiento del SDRA son los siguientes:

Intubación traqueal temprana: la intubación de secuencia rápida es indispensable para las mejores prácticas en esta situación. La oxigenación previa debe ser efectuada usando una cánula nasal flexible (hasta flujos de 4 L / min) o una máscara de depósito con un flujo más bajo para mantener un $\text{SaO}_2 > 93\%$. La ventilación a presión positiva con una máscara de válvula de bolsa u otro aparato similar debe evitarse en lo posible para no generar durante el procedimiento aerosoles que transporten y diseminen el virus. La sedación se puede realizar con fentanilo (1–2 mg / kg) o ketamina (1–2 mg / kg, si no hay contraindicación como la hipertensión pulmonar) y el bloqueo neuromuscular con rocuronio (0.6–1.2 mg / kg), preferiblemente. Es ideal y obligado el uso de vídeo-laringoscopia si está disponible. (13)

La ventilación no invasiva (VNI) debe en lo posible evitarse por el alto riesgo de dispersión y contaminación por aerosoles en el ambiente circundante, con mayor riesgo para los profesionales de la salud. En caso de requerirse deberá valorarse su eficiencia y posible sustitución por ventilación mecánica invasiva en los primeros minutos de su uso.

Ventilación mecánica protectora mediante un control de presión o volumen. En ambas modalidades debe procurarse un bajo volumen corriente (alrededor 6 ml / kg) y presión meseta no mayor de 30 cmH₂O. La presión positiva al final de la espiración (PEEP) debe titularse de manera que la FiO₂ se mantenga < 50%, con PaO₂ >60 mm Hg y SaO₂ >90–93%. La recomendación general es comenzar con PEEP a 5–6 cmH₂O (en particular si el paciente se atiende en los primeros días de la enfermedad) y aumentar progresivamente hasta 12–14 cm H₂O si es necesario. Es muy importante mantener una diferencia de presión de meseta – PEEP (“*driving pressure*”) no mayor de 15 cm H₂O y tolerar hipercapnia con pH >7.2 (hipercapnia permisiva), excepto en pacientes con hipertensión pulmonar. (2,13)

Posición Prona, especialmente si PaO₂ / FiO₂ < 150 mm Hg. El paciente debe mantenerse en esta posición al menos 18 horas por día con monitoreo de oximetría y capnografía.

Otras medidas: Se deben utilizar sistemas cerrados de aspiración traqueal. Se ha recomendado tratamiento con óxido nítrico y / o sildenafil (0.5–2 mg / kg / dosis cada 4–6 horas con un máximo de 20 mg / dosis cada 8 horas) para pacientes con hipoxemia persistente, pero su uso deberá valorarse cuidadosamente, ya que se puede afectar el reflejo normal de vasoconstricción hipóxica, mismo que se tiende a afectar por la lesión endotelial asociada al COVID-19. Oxigenación extracorpórea veno-venosa (ECMO) puede ser utilizado en pacientes con PaO₂ / FiO₂ < 70–80 mmHg, en quienes el tratamiento convencional (ventilación mecánica de protección, posición prona, óxido nítrico / sildenafil) no fue exitoso, según su disponibilidad en el hospital. (12,14)

Fluido-terapia conservadora, incluyendo restricción de volumen en pacientes con estabilidad hemodinámica, comenzando con el 50% de la recomendación normal basada en la regla de Holliday-Segar, con ajustes de acuerdo con el equilibrio de fluidos y condiciones clínicas hemodinámicas. (13)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido a los escasos reportes que existen en la literatura acerca del patrón de presentación del SARS CoV2 tanto pulmonar, hematológico como inmunológico, es de suma importancia poder definir estos patrones en pacientes pediátricos con la finalidad de mejorar y elaborar a partir de los resultados obtenidos un protocolo de abordaje diagnóstico, así como terapéutico.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

¿Existe un patrón distintivo de SDRA en los pacientes con diagnóstico de SARS CoV2, en comparación con el resto SDRA intrapulmonares asociados a otras etiologías infecciosas?

¿Se puede identificar un patrón de coagulopatía específico en los pacientes con diagnóstico de SARS CoV2, distintivo del resto de los pacientes hospitalizados con neumonía grave?

¿Se puede identificar un patrón de expresión inmunológica e inflamatoria en los pacientes con diagnóstico de SARS CoV2, diferente del resto de los pacientes hospitalizados con neumonía grave de otras etiologías?

JUSTIFICACIÓN

Debido a los escasos reportes que existen en la literatura acerca del patrón de presentación del SARS CoV2 tanto pulmonar, hematológico como inmunológico, es de suma importancia poder definir estos patrones en pacientes pediátricos con la finalidad de mejorar y elaborar a partir de los resultados obtenidos, un protocolo de abordaje diagnóstico, así como terapéutico.

OBJETIVO GENERAL

Identificar, caracterizar y comparar los distintos tipos de afectación (respiratoria, inmuno-inflamatoria y coagulación) en los pacientes con COVID-19 con los pacientes con neumonías graves de otras etiologías hospitalizados en el área de Terapia Intensiva del Hospital Infantil de México Federico Gómez

Objetivo específico -1:

Caracterizar el cuadro clínico y el patrón de ventilación mecánica de los pacientes con SDRA asociado a COVID-19 y compararlo con el del SDRA intrapulmonar asociado a otras etiologías infecciosas.

Objetivo específico -2:

Caracterizar los niveles de ferritina y alteraciones en la fórmula blanca en pacientes con COVID-19 ingresados a Terapia Intensiva y compararlos con los de los pacientes con neumonía grave de otras etiologías.

Objetivo específico -3:

Identificar las alteraciones de la coagulación en los pacientes con COVID-19 ingresados a Terapia Intensiva y compararlas con las de los pacientes con neumonías graves de otras etiologías.

HIPOTESIS GENERAL

El patrón clínico de los pacientes con COVID-19 es inespecífico y no discernible del que se presenta en pacientes con neumonías graves de otras etiologías, en términos de las manifestaciones del SDRA, pero sí presentan mayor hiperinflamación y mayor tendencia a la hipercoagulabilidad.

Hipótesis Específica -1

El SDRA en los pacientes con diagnóstico de COVID-19 es indistinguible del resto de SDRA intrapulmonares de otras etiologías infecciosas, tanto en términos clínicos como de ventilación mecánica.

Hipótesis Específica -2

Las alteraciones de la coagulación (elevación del Dímero D, alteración de tiempos de coagulación, plaquetopenia) son más frecuentes en pacientes con COVID-19, en comparación con los pacientes con neumonías graves de otras etiologías.

Hipótesis Específica -3

A nivel inmuno-inflamatorio, los pacientes con COVID-19 se caracterizan por niveles más elevados de ferritina y mayor presencia de linfopenia que los pacientes con neumonías graves de otras etiologías.

METODOS

Es una serie de casos capturada en forma prospectiva, descriptiva, lineal.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se efectuarán medidas de tendencia central y de dispersión, con uso de pruebas no paramétricas en los casos en que proceda comparación entre poblaciones.

CRITERIOS

De inclusión:

- Todos los pacientes hospitalizados en la unidad de terapia intensiva con sospecha diagnóstica de neumonía grave por COVID 19

De exclusión:

- Pacientes que tengan diagnóstico de COVID19 sin neumonía grave que requiera manejo en terapia intensiva por otros motivos.

De eliminación:

- Pacientes que no cuenten con expediente clínico completo

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA	TÉCNICA	INSTRUMENTO	VALOR
EDAD	Tiempo que ha vivido una persona contando desde su nacimiento.	Continua	Revisión del expediente clínico	Revisión del expediente clínico	años
SEXO	Clasificación que se da por las características fenotípicas y genéticas	Categorico dicotómico	Revisión del expediente clínico	Formulario de conteo	Masculino Femenino
COMORBILIDADES	Enfermedad simultánea. Cuando una persona tiene dos o más enfermedades o trastornos al mismo tiempo.	Categorico	Revisión del expediente clínico	Formulario de conteo	Fibrosis quística Enfermedad Renal Crónica Leucemia linfoblástica aguda Histiocitosis de células de Langerhans
NEUMONIA GRAVE/SDRA	Proceso infectológico a nivel pulmonar de menos de 7 días de evolución, con cambios radiográficos asociados a elevaciones del índice de oxigenación que originan la siguiente clasificación: Leve 4-8 Moderado 9- 16 Severo >16	categorico	Revisión del expediente clínico	Formulario de conteo	Leve Moderado Severo
INDICE DE OXIGENACIÓN	Es un indicador de la oxigenación que también	Continua	Revisión del	Gasométrico:	alfanumérico

	tiene en cuenta el soporte ventilatorio		expediente clínico	(IO = 100 × FiO2 × presión media de la vía aérea [PMA] / PaO2)	
KIRBY	cociente que mide indirectamente la lesión pulmonar	continua	Revisión del expediente clínico	Gasométrico: PaO2/FiO2x100	alfanumérico
DIAS DE INTUBACION	Tiempo de duración de intubación, el cual es el procedimiento médico en el cual se coloca una sonda en la tráquea a través de la boca o la nariz	continua	Revisión del expediente clínico	Formulario de conteo	alfanumérico
TALLER RESPIRATORIO	Es el estudio de las propiedades del sistema respiratorio durante la ventilación mecánica invasiva	dicotómico	Revisión del expediente clínico	Registro tomado del ventilador mecánico	Restrictivo Obstructivo
PRESIÓN PICO	Es la presión obtenida justo al final de la insuflación del Volumen tidal, Equivale a la presión necesaria para vencer las resistencias friccionales al flujo que oponen las vías aéreas y el tubo endotraqueal, y las resistencias elásticas del sistema respiratorio.	continua	Revisión del expediente clínico	Registro tomado del ventilador mecánico	alfanumérico
PRESIÓN MESETA	Es la presión medida al final de la fase inspiratoria, tras la realización de un tiempo de pausa.	continua	Revisión del expediente clínico	Registro tomado del ventilador mecánico	alfanumérico

DISTENSIBILIDAD DINÁMICA	capacidad del pulmón de dejarse distender que se mide justo después de la finalización de la insuflación	continua	Revisión del expediente clínico	Registro tomado del ventilador mecánico	alfanumérico
AUTOPEEP	presión positiva alveolar al final de la espiración que se genera de forma intrínseca	continua	Revisión del expediente clínico	Registro tomado del ventilador mecánico	alfanumérico
PRESION INSPIRATORIA	es la presión máxima que se alcanza en la vía aérea	continua	Revisión del expediente clínico	Registro tomado del ventilador mecánico	alfanumérico
PEEP	La presión positiva al final de la espiración	continua	Revisión del expediente clínico	Registro tomado del ventilador mecánico	alfanumérico
PMVA	La presión de la vía aérea en función del tiempo	continua	Revisión del expediente clínico	Registro tomado del ventilador mecánico	alfanumérico
VTE	es el volumen de aire que circula entre una inspiración y espiración normal sin realizar un esfuerzo adicional	continua	Revisión del expediente clínico	Registro tomado del ventilador mecánico	alfanumérico
MANIOBRAS DE PROTECCION PULMONAR	Forma de Ventilación mecánica la cual trata de limitar los efectos dañinos de la misma	Dicotómica	Revisión del expediente clínico	Registro tomado del ventilador mecánico	Si No
MANIOBRA DE RECLUTAMIENTO ESCALONADO	Procedimiento realizado en el ventilador que permite la reexpansión de áreas pulmonares previamente colapsadas mediante un incremento	Dicotómica	Revisión del expediente clínico	Registro tomado del ventilador mecánico	Si No

	breve y controlado de la presión transpulmonar				
PRONACIÓN	Maniobra de reclutamiento pulmonar consistente en la colocación en decúbito prono mientras se encuentran con ventilación mecánica convencional	Dicotómica	Revisión del expediente clínico	Formulario de datos	Si No
RADIOGRAFÍA DE TORAX	Imagen característica de neumonía observada en la radiografía de ingreso del paciente Patrón intersticial: se caracteriza por lesiones lineales difusas añadidas a las sombras vasculares con engrosamiento de septos interlobulillares Patrón nodular: corresponde a imágenes de múltiples nódulos en el intersticio Consolidación: imagen con aumento de la densidad limitada a un lóbulo pulmonar	categórico	Revisión del expediente clínico	Imagen reportada del sistema Caestrem	Patrón intersticial Patrón nodular Consolidación
TOMOGRAFÍA	Imágenes características de neumonía observadas en la tomografía de ingreso del paciente	dicotómica	Revisión del expediente clínico	Imagen reportada del sistema Caestrem	Si no
FERRITINA	Proteína almacenadora, transportadora y liberadora de forma controlada de hierro, además de marcador de la inflamación, medido al ingreso del paciente	continua	Revisión del expediente clínico	Formulario de datos	alfanumérico

PCR	Es un biomarcador inflamatorio del tipo reactante de fase aguda la cual se medirá al ingreso del paciente	continua	Revisión del expediente clínico	Formulario de datos	alfanumérico
PROCALCITONINA	Es un reactante de fase aguda que predomina en los procesos infecciosos de etiología bacteriana, la cual se medirá al ingreso del paciente	continua	Revisión del expediente clínico	Formulario de datos	alfanumérico
DHL	es una enzima que facilita el proceso de transformación de glucosa en energía para que las células puedan utilizar esa energía, medido al ingreso del paciente	continua	Revisión del expediente clínico	Formulario de datos	alfanumérico
LEUCOCITOS	son un conjunto heterogéneo de células sanguíneas que son ejecutoras de la respuesta inmunitaria, interviniendo así en la defensa del organismo contra sustancias extrañas o agentes infecciosos, las cuáles se recabaran al ingreso del paciente	continua	Revisión del expediente clínico	Formulario de datos	alfanumérico
% LINFOCITOS	tipo de leucocito que proviene de la diferenciación linfoide de las células madre hematopoyéticas ubicadas en la médula ósea y que completa su desarrollo en los órganos	continua	Revisión del expediente clínico	Formulario de datos	porcentaje

	linfoides primarios y secundarios al ingreso del paciente				
%NEUTROFILOS	es un tipo de glóbulo blanco, un tipo de granulocito y un tipo de fagocito, determinada al ingreso del paciente	continua	Revisión del expediente clínico	Formulario de datos	porcentaje
%BANDAS	Es el aumento de las bandas (neutrófilos inmaduros) por arriba del valor normal, registrado al ingreso del paciente	continua	Revisión del expediente clínico	Formulario de datos	porcentaje
PLAQUETAS	son fragmentos de células muy grandes de la médula ósea que se llaman megacariocitos. Ayudan a producir coágulos sanguíneos para hacer más lento el sangrado o frenarlo y para facilitar la cicatrización de las heridas, medidas al ingreso del paciente	continua	Revisión del expediente clínico	Formulario de datos	alfanumérico
TP	es un examen de sangre que mide el tiempo que tarda la porción líquida de la sangre (plasma) en coagularse, registrada al ingreso del paciente	continua	Revisión del expediente clínico	Formulario de datos	alfanumérico
TTP	es una prueba para evaluar el tiempo que tarda la sangre en coagularse. Puede ayudar a establecer si una persona tiene problemas de sangrado o de	continua	Revisión del expediente clínico	Formulario de datos	alfanumérico

	coagulación, medida al ingreso del paciente				
INR	El International Normalized Ratio (INR) es una forma de estandarizar los cambios obtenidos a través del tiempo de protrombina, medida al ingreso del paciente	continua	Revisión del expediente clínico	Formulario de datos	alfanumérico
FIBRINOGENO	También llamado Factor I, es una proteína de la plasma sanguínea producida por el hígado. Desempeña un papel esencial en la coagulación de la sangre, obtenida al ingreso del paciente	continua	Revisión del expediente clínico	Formulario de datos	alfanumérico
DIMERO D	Principal producto de la degradación de la fibrina por la plasmina y es generado en el paso final de la formación de trombos. Se forma por dos monómeros adyacentes unidos por un enlace de cadena cruzada y por medio de la acción secuencial de tres enzimas: trombina, Factor XIIIa y plasmina, medido al ingreso del paciente	continua	Revisión del expediente clínico	Formulario de datos	alfanumérico

USO DE ANTICOAGULANTE	es aquel medicamento que tiene la capacidad de dificultar el proceso de coagulación de la sangre.	Dicotómica	Revisión del expediente clínico	Formulario de datos	Si No
------------------------------	---	------------	---------------------------------	---------------------	----------

RESULTADOS

De la muestra obtenida durante el periodo de observación se recabaron 16 pacientes que cumplían los criterios de inclusión, debido a la distribución la incidencia de COVID19 fue de 20%, esto confirmado mediante prueba de PCR, respecto a un 80% de neumonías graves por otra etiología (gráfico 1). La distribución poblacional predominantemente afectada fue de género masculino en ambos grupos con 66% COVID y en el grupo de neumonías por otras etiologías 59% podría considerarse una relación 2:1 (gráfico 2). Los pacientes tuvieron edades entre 6 meses y 17 años, con media de 7.3 años (gráfico 3).

Hablando de los patrones ventilatorios los pacientes con COVID-19 a su ingreso presentaron índices de oxigenación mas altos, así como Kirby menores es decir quedando como clasificación de SDRA leve y con menor tiempo de intubación siendo 3 días la media de los pacientes con COVID-19 respecto a 7 días reportados como día para los pacientes neumonía grave e integrando un SDRA moderado (grafico 4). Respecto al taller ventilatorio ambos grupos es predominante el patrón restrictivo sin grandes diferencias en un inicio del comportamiento de la distensibilidad, así como de las presiones pico y meseta obtenidas (gráfico 5 y tabla 1).

Respecto a las estrategias ventilatorias implementadas para estos pacientes, se observa un mejor apego a la protección pulmonar de los pacientes con COVID respecto a su contrario (100% vs 90%), así como para el manejo del SDRA fue más frecuente las maniobras de reclutamiento escalonado y la pronación en este grupo de pacientes (10% y 33% respectivamente) como se observa en el gráfico 6.

Los patrones radiográficos más frecuentemente descritos en ambos grupos fueron los intersticiales con un 60% aproximadamente; en el grupo COVID hasta un 33% presento consolidaciones importantes a diferencia de las otras etiologías de la neumonía grave donde no se reportaron patrones consolidantes; sin embargo, otros patrones como el micronodular fueron observados en este grupo hasta en un 40% (gráfico 7).

En cuanto a los aislamientos reportados en hemocultivos de ingreso sólo un paciente con patología pulmonar previa (fibrosis quística) se reportó positivo para *pseudomonas aeruginosa* y el resto fueron negativos para sobreinfección, de las etiologías reportadas para las neumonías graves fueron predominantes *E. coli* y *K. pneumoniae* en un 15% ambas, otros aislamientos reportados fueron *aeromonas*, *E. Faecium* y *moraxella* 6% (gráfico 9).

Los reactantes de fase aguda se han asociado a síndrome de hiperinflamación en los pacientes con COVID en nuestro estudio la PCR que se midió al ingreso de estos pacientes, fueron reportadas al menos dos veces mayor que la cifra que presentaron las neumonías por otros agentes infecciosos. Los valores de DHL fueron mayores en este último, casi 3 veces mayor que los pacientes con diagnóstico de COVID-19 (gráfico 10 y tabla 2) La diferenciales de células blancas en las biometrías hemáticas tomadas al ingreso no se identifica alguna tendencia entre un grupo y otro, pese a esto lo que es importante resaltar es que en los pacientes con COVID-19 no se encuentran reportadas formas inmaduras predominantes, es decir, no se observan bandas al menos en las primeras determinaciones (gráfico 11).

Por último de los patrones de coagulación sólo hubo un incremento del dímero D medido hasta tres veces más en los pacientes con diagnóstico confirmado de COVID sin embargo el resto de perfil donde incluimos tiempo de coagulación (TP, TTPa e INR) así como fibrinógeno no se encuentran diferencias respecto de un grupo y otro (gráfico 12 y tabla 3).

DISCUSIÓN

En la presente tesis es claro que no logra discernir un patrón ventilatorio específico y distintivo ni en términos clínicos ni de ventilación mecánica para la neumonía grave por COVID-19. Tal como se ha descrito en la literatura, los pacientes cursan con un patrón restrictivo que responde a las maniobras de reclutamiento así como a la posición prona, lo cual sí fue posible documentar. Si bien este reporte representa un informe preliminar de un estudio aún en progreso, con apenas tres pacientes de la patología que se busca estudiar, vs 12 “controles” para contrastarlos, queda claro que existe una gran área de oportunidad que justifica la continuación de este estudio.

Respecto a la cantidad de sobreinfección de pacientes se encuentra un único paciente con COVID-19 que se identificó con germen asociado (*Pseudomonas aeruginosa*), con alta probabilidad de colonización previamente al ingreso, ya que se trató de un paciente con fibrosis quística como comorbilidad; por ello, no es posible sacar conclusiones sobre la asociación del COVID-19 con microorganismos bacterianos. A pesar de lo previamente comentado no podemos poner de lado que en los pacientes que ingresan a terapia intensiva con diagnóstico de sospecha COVID-19, la gran mayoría con comorbilidades, se deberán buscar siempre, en forma protocolizada, otros gérmenes tanto virales como bacterianos que pueden desencadenar igualmente una neumonía grave, como se reportó en este estudio. Esto será claramente imperativo en la temporada invernal o de Influenza, entre los meses de noviembre y marzo de cada año.

En cuanto a los reactantes de fase aguda, en los casos analizados en esta serie, la PCR tuvo el mejor desempeño como marcador de la actividad inflamatoria. El único caso con PCT francamente elevada de 27, correspondió al paciente con COVID-19, *Pseudomonas aeruginosa* y fibrosis quística. Sin embargo, igualmente dentro de la continuación de nuestro estudio se determinarán de forma secuencial estos reactantes con la finalidad de establecer la relación entre éstos y la gravedad de la respuesta hiperinmune desarrollada por este tipo de pacientes, como se ha descrito en población adulta. (19)

El único paciente con COVID-19 que tuvo determinación de los niveles de dímero D, mostró la cifra más alta (7,299) de todos los pacientes estudiados. En los pacientes COVID negativos con infección bacteriana sistémica documentada o sospechada clínicamente, el DD sólo se evaluó en los 5/12 pacientes más graves, que en conjunto tuvieron una nivel medio de dímero D en 2,786, que es poco más del 30% de la cifra observada en el único paciente con COVID-19, lo que sugiere que el nivel de elevación del DD sí es posiblemente una característica de estos pacientes en la población pediátrica, en forma semejante a lo observado en series de adultos (20). En esta pequeña serie de casos, sólo los pacientes con dímero D arriba de 3,000 recibieron manejo anticoagulante. Cabe señalar que las dos defunciones observadas, ocurrieron en pacientes COVID negativos, uno de ellos con la segunda mayor cifra de DD.

Otro punto de suma importancia a destacar es que demográficamente la población afectada prácticamente es la misma descrita para ambos grupos, afectando mayormente a pacientes masculinos con un predominio 2:1 en la etapa escolar, dificultando aún más la identificación de características distintivas durante la pandemia.

Este reporte preliminar claramente demuestra la necesidad de continuar con la evaluación y recolección prospectiva de los casos de infecciones respiratorias graves, para tratar de distinguir un patrón característico de los pacientes pediátricos con COVID-19, además de garantizar una atención de calidad en los pacientes referidos al único centro de COVID pediátrico del país.

Con base en la literatura publicada de adultos y con apoyo de los resultados aún preliminares del presente informe, queda claro que todos los pacientes con sospecha de COVID-19 deben ser estudiados con BHC, química sanguínea completa incluyendo funcionamiento hepático, plaquetas, TP, TPT, fibrinógeno, Dímero D, Antitrombina III, ferritina, subpoblaciones leucocitarias y un perfil mínimo de citocinas que deben incluir al menos IL-1, IL-6 e IL-10.

CONCLUSIÓN

El presente informe representa el reporte preliminar de un estudio aún en progreso, por lo que, dado el pequeño número de pacientes, las conclusiones que se pueden derivar, son estrictamente preliminares, en el mejor de los casos.

No se logró en este primer reporte el distinguir diferencias ventilatorias, inmuno-inflamatorias ni de coagulación.

Sin embargo, la clara elevación del dímero D en el único paciente con COVID-19 en que se investigó, casi tres veces más que el del promedio observado en el grupo de pacientes negativos, sugiere que la coagulación sí debe investigarse en forma profunda, siendo factible que exista un patrón de hipercoagulabilidad, como se ha observado que ocurre con los adultos.

Con base en lo anterior, queda de manifiesto que el estudio de estos pacientes debe incluir BHC, química sanguínea completa incluyendo funcionamiento hepático, plaquetas, TP, TPT, fibrinógeno, Dímero D, Antitrombina III, ferritina, subpoblaciones leucocitarias y un perfil mínimo de citocinas que deben incluir al menos IL-1, IL-6 e IL-10.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El presente informe preliminar es estrictamente descriptivo e informativo, por lo que no es posible aspirar a ningún tipo de validez externa; en cuanto a la validez interna, sólo puede aspirarse a la validez que se obtiene de una recolección de datos efectuada en forma precisa y honesta, ya que la cantidad de pacientes y variables por analizar es aún muy pequeña.

CRÓNOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD/FECHA MARZO 2020 ABRIL 2020 MAYO 2020

SELECCIÓN DE TEMA	X		
REALIZACIÓN DE MARCO TEÓRICO	X	X	
ANÁLISIS DE EXPEDIENTES		X	
RECOLECCIÓN DE RESULTADOS		X	
ANÁLISIS ESTADÍSTICO			X
CONCLUSIONES			X

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, y cols. SARS- CoV-2 and sepsis: observations and hypotheses. Lancet 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30920-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30920-X)
- 2.- Ramos C. Covid-19: la nueva enfermedad causada por coronavirus. Sal Publ Mex 2020; 62: 225-227. <https://doi.org/10.21149/11276>
- 3.- Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, Bruno R y cols. Severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS COV-2) infection in children and adolescents. A systematic review. JAMA Pediatr. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.1467 Published on-line April 22: 2020.
- 4.- Lu R, Zhao X. Li J, Niu P, Yang B, y cols. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet 2020; 395: 565–74. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8) Published on-line January 30, 2020.
- 5.- Palacios-Cruz M, Santos E, Velázquez-Cervantes MA y León-Juárez M. COVID.19, una emergencia de salud pública mundial. Rev Clin Esp 2020 Mar 20. doi: <https://10.1016/j.rce.2020.03.001>
- 6.- Covid-19: cronología de la actuación de la OMS. 27 de abril de 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline---covid-19>. Último acceso 5 de junio de 2020.
- 7.- Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Actualización Epidemiológica: Nuevo coronavirus (COVID-19). 28 de febrero de 2020, Washington, D.C.: OPS/OMS; 2020. Disponible en: <https://www.paho.org/sites/default/files/2020-02/2020-feb-28-phe-actualizacion-epi-covid19.pdf> Último acceso 5 de junio de 2020.
- 8.- Protocolo: Coronavirus (COVID-19) y gestación (v7 -15/05/2020) Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona. Disponible en: <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/covid19-embarazo.pdf> Último acceso: 5 jun 2020.

- 9.- Hernández G. SARS: epidemiología y mecanismos de transmisión. *Med Intensiva* 2003; 27(10): 686-691.
- 10.- Chen Z-M, Fu J-F, Shu Q. New coronavirus: new challenges for pediatricians. *W J Pediatr*. <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00346-4> February 2020.
- 11.- Grob R, Conzelmann C, Müller JA, Stenger S, Steinhart K, y cols. Detection of SARS-CoV-2 in human breastmilk. *Lancet* 2020 Jun 6; 395(10239):1757-1758. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31181-8. Epub 2020 May 21.
- 12.- Xiaohong Y, Tingyuan L, Zhicheng H, Yifang P, Huawen L, y cols. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. *Chin J Pathol* 2020,49: DOI: 10.3760 / cma.j.cn112151-20200312-00193
- 13.- Dalan R, Bornstein SR, El-Armouche A, Rodionov RN, Markov A, y cols. The ACE-2 in COVID-19: Foe or friend? *Horm Metab Res*. 2020 May;52(5):257-263. doi: 10.1055/a-1155-0501. Epub 2020 Apr 27
- 14.- CONAVE: definición operacional para la vigilancia epidemiológica de COVID-19; 23 de marzo 2020. Disponible en: <https://smnyct.org/covid-19/conave-definicion-operacional-para-la-vigilancia-epidemiologica-de-covid-19>. Último acceso: 5 jun 2020.
- 14.- Calvo C, García-López Hortelano M, de Carlos-Vicente JC, Vázquez-Martínez JL, y cols. de Grupo de Trabajo para brote de Coronavirus. Recomendaciones sobre el manejo clínico de la infección por el “nuevo coronavirus” SARS- CoV2. Grupo de Trabajo de la Asociación Española de Pediatría (AEP). *An Pediatr (Barc)* 2020; 92(4): 241.e1-241.e11. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.02.001>.
- 15.- The Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Consensus Recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatric Critical Care Medicine* 2015 Jun; 16(5): 428-439. doi:10.1097/PCC.0000000000000350.
- 16.- Yang Y, Yang M, Shen C, Wang F, Yuan J y cols. Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral

shedding of 2019-nCoV infections. Preprint in medRxiv
<https://doi.org/10.1101/2020.02.11.20021493>

17.- Sociedad Chilena de Medicina Intensiva Guía para toma de muestras respiratoria en pacientes con sospecha de infección por coronavirus (COVID.19). Disponible:

https://www.medicinaintensiva.cl/site/covid/guias/guia_toma_muestras_respiratorias_pacientes_con_sospecha_de_COVID_19.pdf

18.- Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S y cols. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. J Med Virol 2020; 1-7. doi: 10.1002/jmv.25727.

19.- Sociedad Española de Inmunología. Información sobre COVID-19. Versión v01 – 2 abril 2020. Disponible en:

<https://www.inmunologia.org/Upload/Documents/1/5/2/1521.pdf>

20.- Massachusetts General Hospital. Aspectos hematológicos durante el COVID-19. Disponible en:

<https://www.massgeneral.org/assets/MGH/pdf/news/coronavirus/aspectos-hematológicos-durante-el-COVID-19.pdf>

ANEXOS

Figura 1.- Partícula del coronavirus

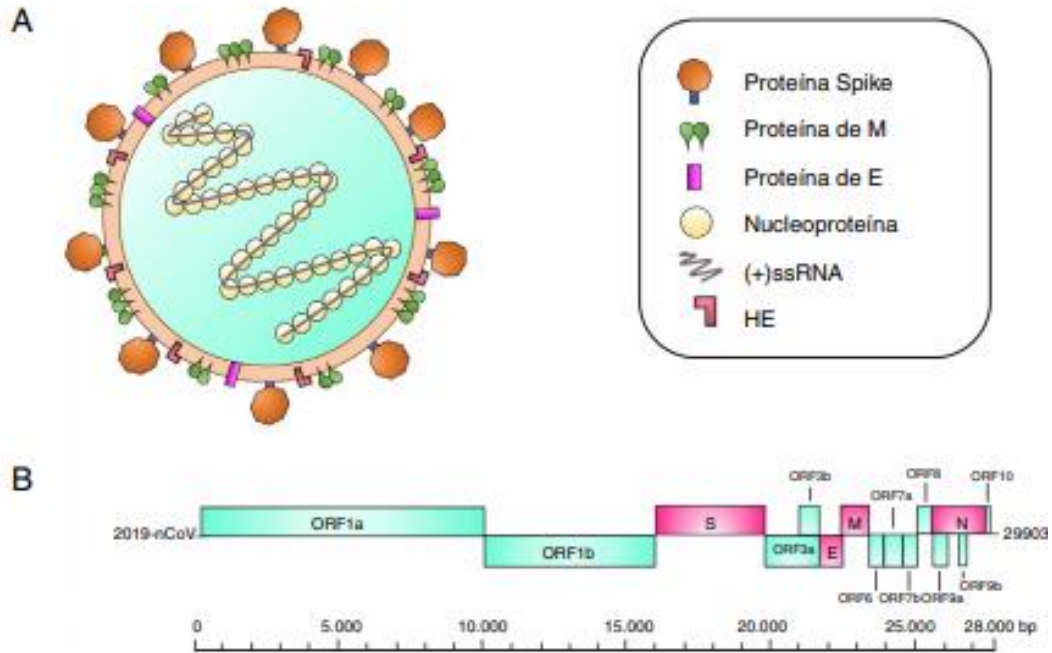


Gráfico 1.- Población con diagnóstico de COVID 19

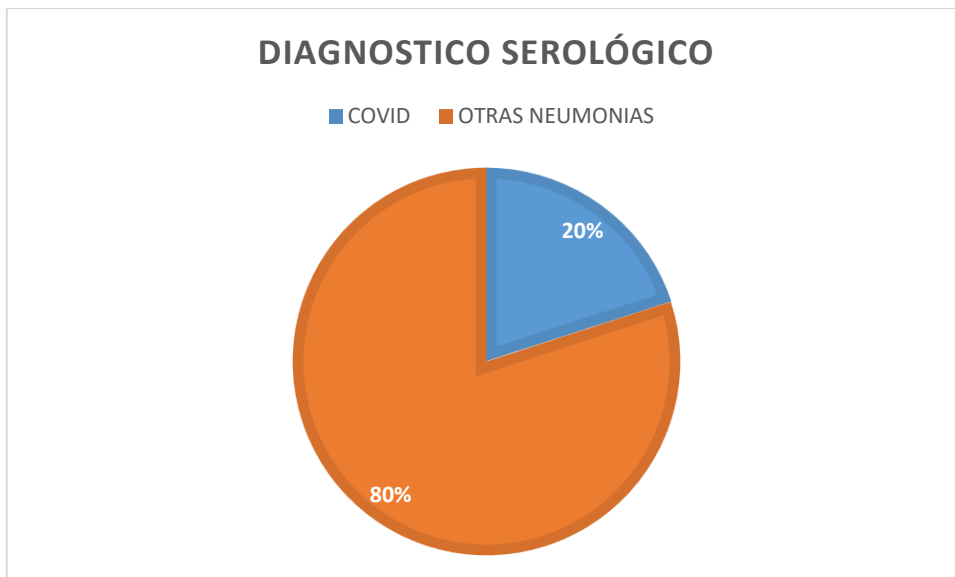


Gráfico 2.- Proporción de pacientes por género

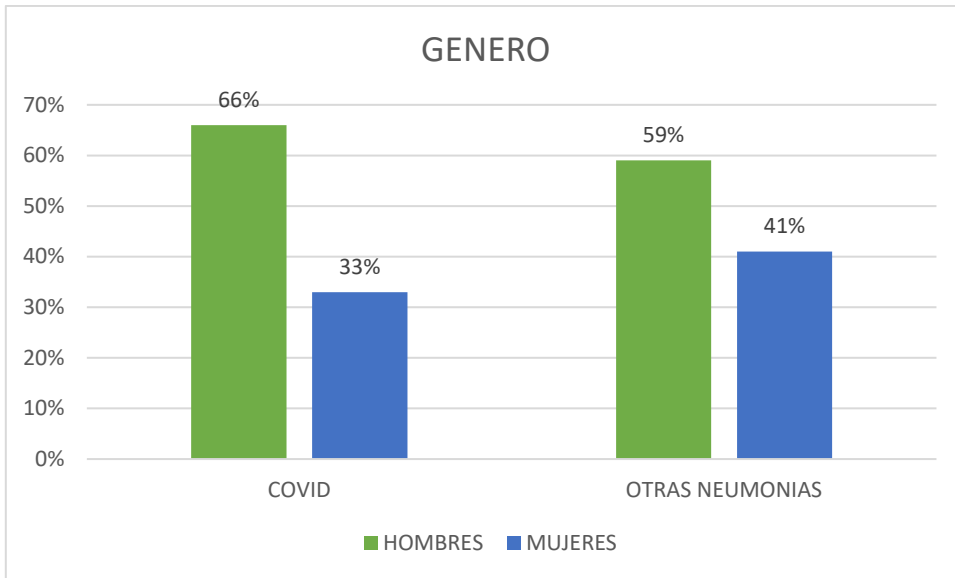


Gráfico 3.- Distribución de la población con neumonías graves

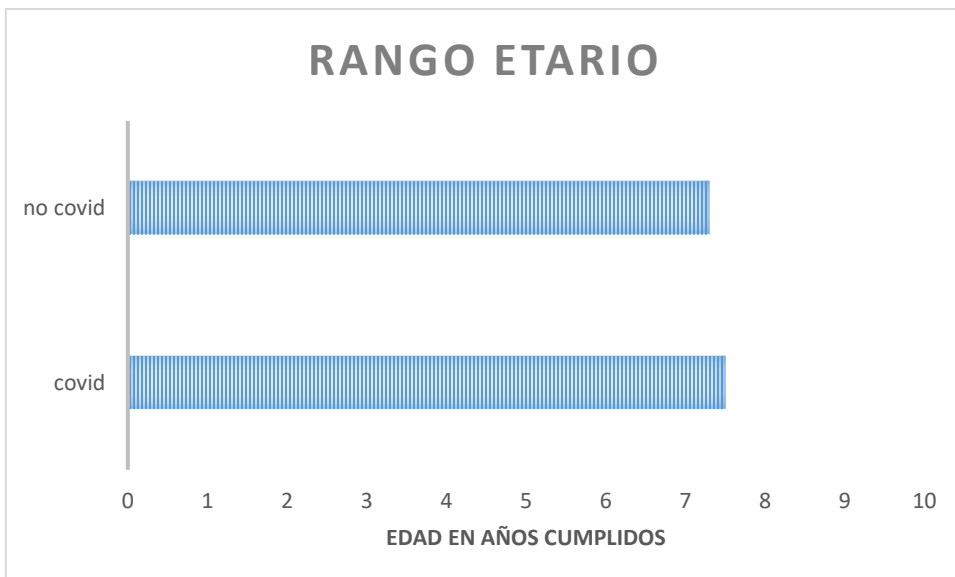


Gráfico 4.- Comparación de índices de lesión pulmonar

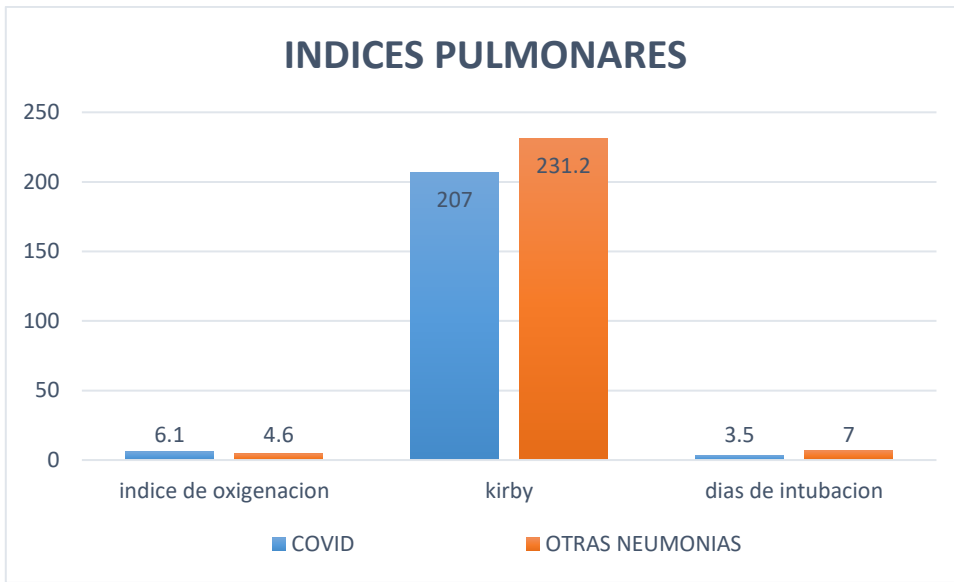


Gráfico 5.- Comparación de taller ventilatorio así como parámetros de ventilación programada entre casos COVID y otras neumonías graves.

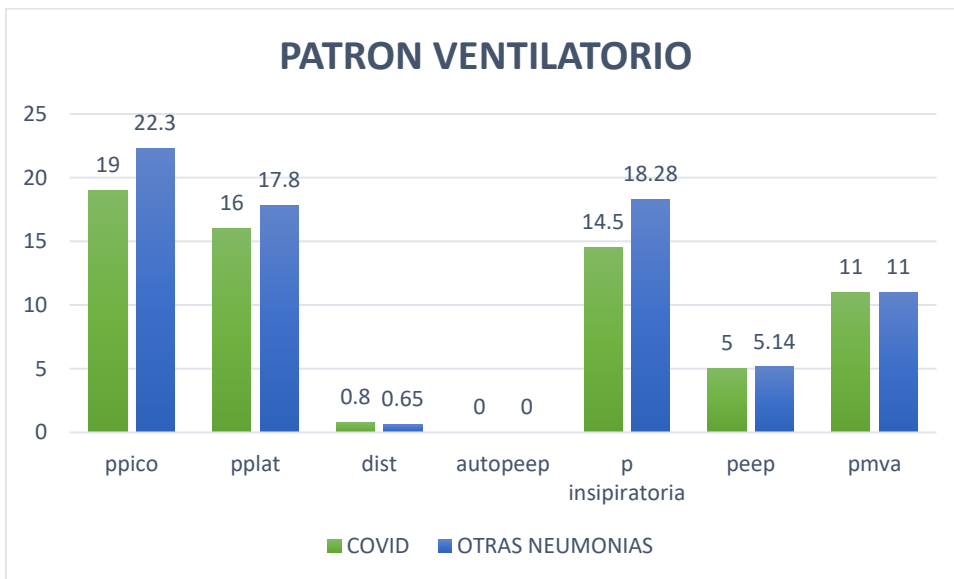


Gráfico 6.- Estrategias ventilatorias utilizadas en el manejo de neumonías graves.

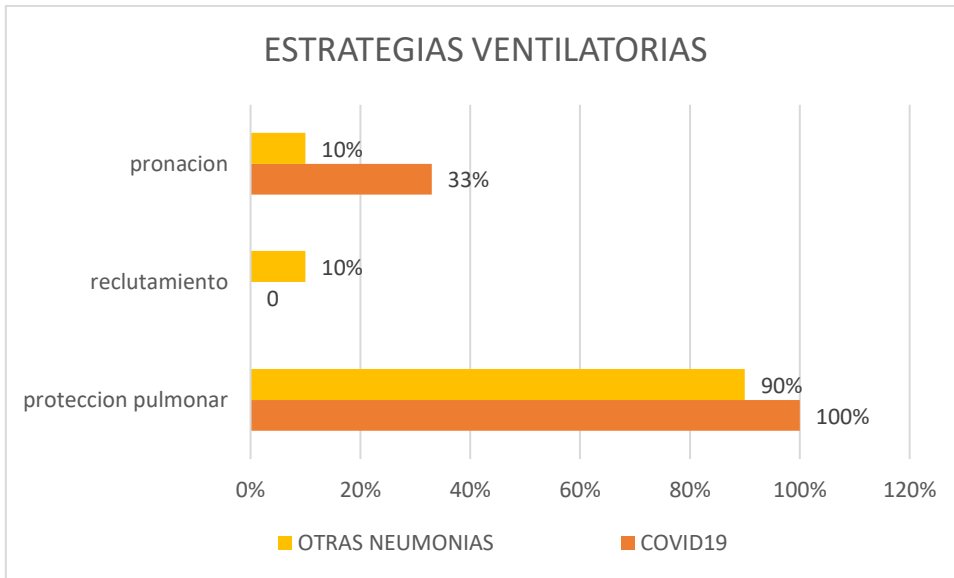


Gráfico 7.- Imágenes radiográficas observados al ingreso de los pacientes de forma comparativa.

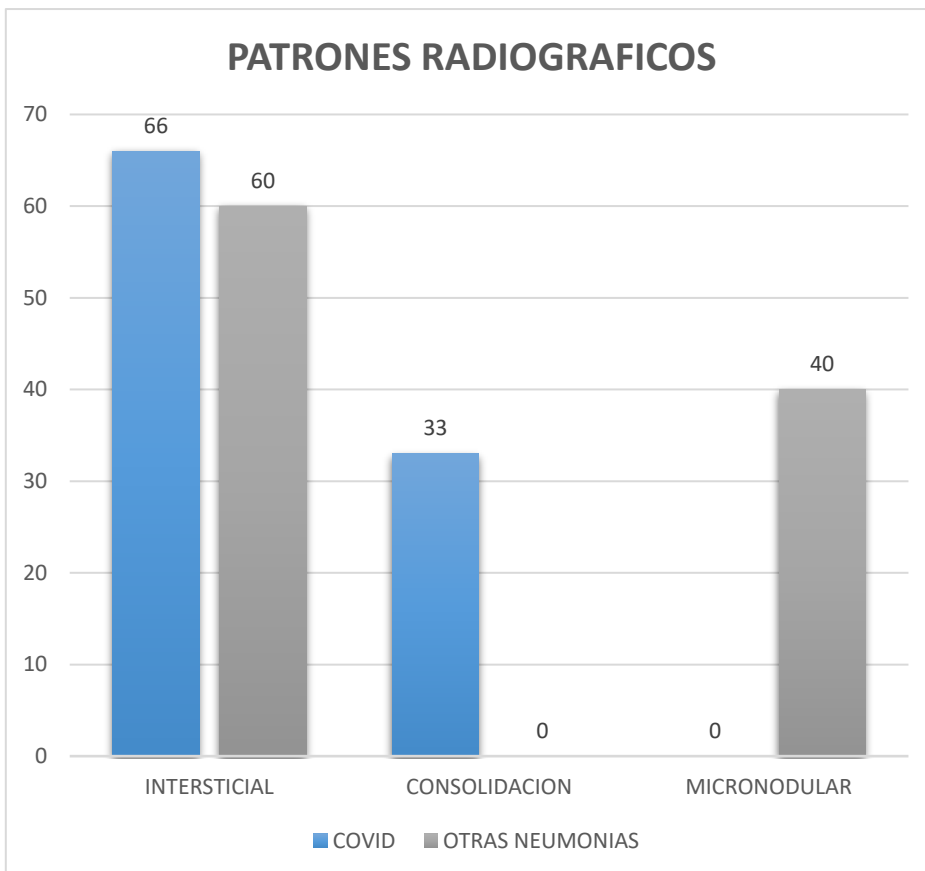


Gráfico 8.- Porcentaje de hemocultivos obtenidos durante el primer abordaje infectológico de neumonía grave.

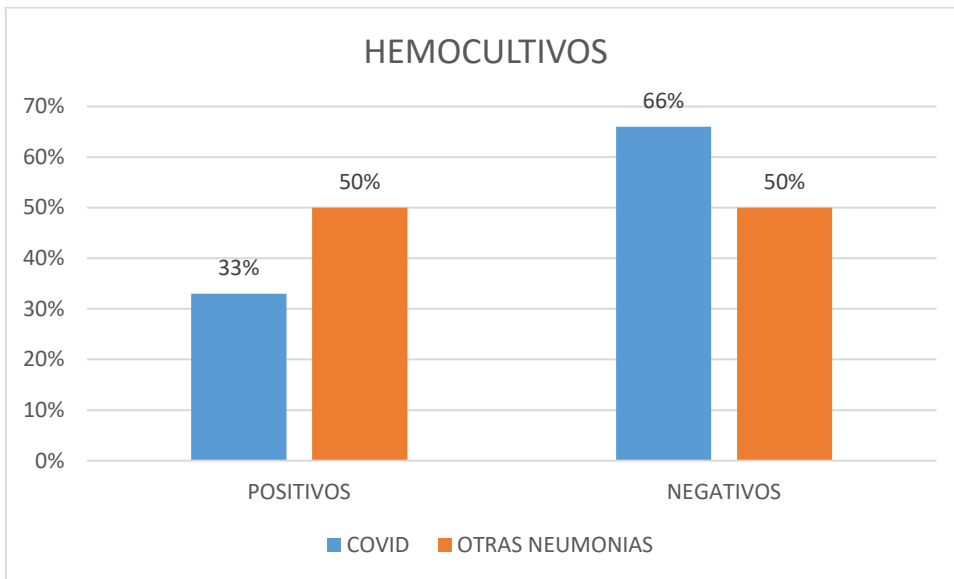


Gráfico 9.- Gérmenes aislados durante la toma de cultivos.

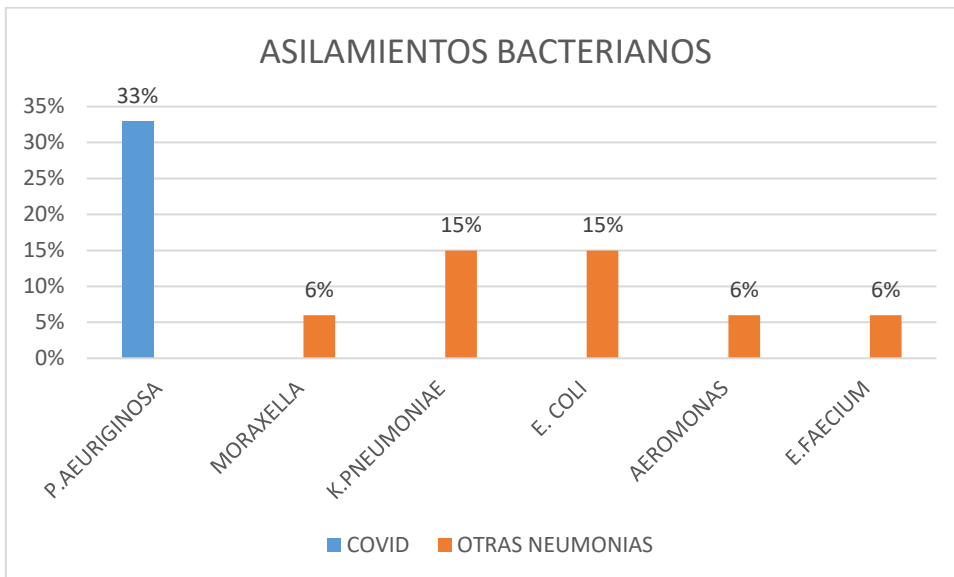


Gráfico 10.- Comparación de reactantes de fase aguda de las neumonías graves.

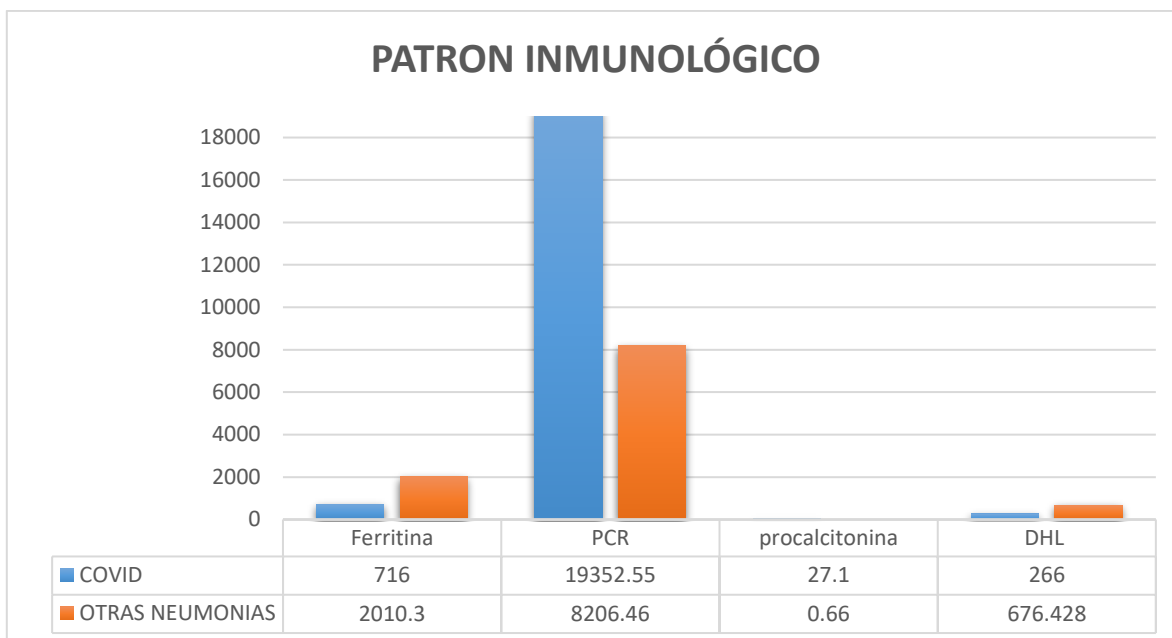


Gráfico 11. – Perfil comparativo del patrón de coagulación de neumonías graves vs neumonía por COVID19.

