



UNIVERSIDAD AUTONOMA DE CHIHUAHUA
FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS
BIOMEDICAS
SECRETARIA DE POSGRADO E INVESTIGACION



HOSPITAL INFANTIL DE ESPECIALIDADES DE CHIHUAHUA

TESIS

“Comportamiento de la infección ocasionada por el virus SARS-CoV-2 y factores asociados a severidad en pacientes hospitalizados en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua”

Tesis de posgrado para obtener el título de especialidad en Pediatría Médica

PRESENTA:

Dra. Verónica Elena González Muriel
Médico residente de tercer año de la especialidad de Pediatría Médica

DIRECTOR DE TESIS:

Dra. Maribel Baquera Arteaga
Médico adscrito del servicio de Infectología Pediátrica

ASESOR:

M en C. Dr. Martin Cisneros Castolo
Profesor Académico Asociado A
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas.

“COMPORTAMIENTO DE LA INFECCIÓN OCASIONADA POR EL VIRUS SARS-COV-2 Y FACTORES ASOCIADOS A SEVERIDAD EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE ESPECIALIDADES DE CHIHUAHUA”

Dr. Said Alejandro de la Cruz Rey
Secretaría de Investigación y Posgrado
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas UACH

M en C. Dr. Martín Cisneros Castolo
Profesor Académico Asociado A
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas UACH

Dr. Héctor José Villanueva Clift
Jefe del departamento de enseñanza del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua

Dr. Víctor Manuel Carrillo Rodríguez
Profesor titular de la especialidad de Pediatría Médica del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua

Dra. Maribel Baquera Arteaga
Director de Tesis

Contenido

Resumen	5
Marco teórico.....	7
Marco conceptual	22
Planteamiento del problema.....	29
Justificación:.....	30
Pregunta de investigación:	30
Hipótesis.....	31
Hipótesis alterna:	31
Hipótesis nula:.....	31
Objetivos:	32
Objetivo general:.....	32
Objetivos específicos:	32
Material y métodos	33
Tipo de estudio:.....	33
Diseño del estudio:.....	33
Población de estudio:.....	33
Criterios de selección.....	33
Lugar de realización:.....	34
Tamaño de la muestra:	34
Operacionalización de las variables del estudio:.....	34
Instrumento para recolectar la información:	45
Análisis estadístico	45
Metodología operacional:	46
Recursos	46
Humanos:.....	46
Físicos:.....	47
Financiamiento:	47
Consideraciones éticas	48
Cronograma de actividades:.....	49
Resultados	50
Discusión.....	63

Conclusiones.....	69
Recomendaciones.....	71
Bibliografía	75

Resumen

Introducción: la enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2, la cual se denominó como COVID-19, se detectó por vez primera en Wuhan, China en diciembre del 2019 lo que provocó la pandemia actual que ha tenido un impacto importante a nivel social, político, económico y de salud. Esta enfermedad se caracteriza por una afectación de múltiples órganos y sistemas, por lo que la sintomatología que presentan los pacientes es muy variable, desde casos sin síntomas hasta sintomatología que puede poner en riesgo la vida. Se han realizado múltiples clasificaciones para evaluar la severidad de las manifestaciones presentadas por los pacientes, entre ellas las clasificaciones propuestas por Dong, Tsankoy, Gale, Venturini y Kanburoglu, las cuales se han adaptado al paciente pediátrico. Se ha considerado que los pacientes con comorbilidades tienen mayor riesgo de presentar enfermedad severa. Existen múltiples formas mediante las cuales se puede emitir el diagnóstico, entre las que destacan: PCR para SARS-CoV-2, prueba de antígeno y prueba serológica de anticuerpos, cuya sensibilidad y especificidad es variable. No se ha encontrado hasta el momento un medicamento que pueda erradicar al virus, sin embargo, se han añadido al mercado opciones terapéuticas que prometen mejorar la evolución de los pacientes graves por este padecimiento.

Justificación: La pandemia por COVID-19 ha provocado el colapso de los sistemas de salud y aún no se conoce completamente cómo se presenta la enfermedad, en qué pacientes tiende a ser más severa y cuáles secuelas pueden presentarse a largo plazo en los pacientes. Es importante determinar cuáles pacientes tienen mayor riesgo de severidad para así poder ejercer las medidas preventivas y terapéuticas que sean necesarias para tener un mejor desenlace.

Hipótesis: Los pacientes que tienen COVID-19 y comorbilidades tienen mayor riesgo para manifestar una forma severa de la enfermedad, manifestada ya sea por la necesidad de ingreso a terapia intensiva o de mortalidad.

Objetivo: Determinar si existe una asociación entre la presencia de comorbilidades y el ingreso a terapia intensiva o la defunción de los pacientes con diagnóstico de COVID-19.

Metodología: Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva en donde se incluyó a 115 pacientes que estuvieron hospitalizados en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua con diagnóstico de COVID-19 determinado por PCR, prueba de antígeno o prueba de anticuerpos en el periodo comprendido entre marzo del 2020 a diciembre del 2022. Se obtuvo información a partir del expediente electrónico de los pacientes, en donde se valoró el curso clínico, duración de los síntomas y naturaleza de la sintomatología, presencia de comorbilidades, resultados de exámenes de laboratorio y gabinete, requerimiento de terapia intensiva, tratamiento y desenlace. Se realizó un análisis de datos univariado y bivariado.

Resultados: la enfermedad es más prevalente en hombres con respecto a mujeres, con una media de presentación a los 4 años de edad. La duración media de estancia hospitalaria fue de 16 días y 27 días en pacientes que ameritaron ingreso al área de terapia intensiva. Los datos clínicos más frecuentes fueron los siguientes: fiebre (84.7%), desaturación (64.3%), dificultad respiratoria (60%), hiporexia (56.5%) y tos (53.9%). Uno de los criterios que se tomó en cuenta para valorar la severidad fue la necesidad de ingreso a terapia intensiva. El 37.4% de los pacientes ameritaron ingreso a la unidad de terapia intensiva, de los cuales el 40.7% cursó con comorbilidades. Se encontró un riesgo relativo aumentado para ingreso a terapia intensiva en los pacientes desnutridos. Además, se encontró estadísticamente significativo la presencia de leucocitosis, linfopenia, anemia, elevación de AST, hipoalbuminemia, elevación de CPK y dímero D. Otro criterio de severidad fue la mortalidad; el 13.9% de los pacientes fallecieron y de éstos 64% presentaban comorbilidades.

Palabras clave: COVID-19, severidad, comorbilidad, defunción, terapia intensiva.

Marco teórico

En el doceavo mes del año 2019 se reportaron múltiples casos de una enfermedad caracterizada por neumonía e insuficiencia respiratoria en pacientes que se encontraban hospitalizados en diversos centros en la provincia de Hubei, China. Se determinó que dicha serie de casos correspondían a un nuevo padecimiento. Tiempo después, se identificó que la enfermedad era producida por un nuevo coronavirus, nombrado posteriormente como SARS-CoV-2.¹ A diferencia de los coronavirus vinculados con otras epidemias (SARS CoV, MERS CoV), se identificó que el potencial de transmisibilidad de SARS CoV-2 era mucho mayor.³ Por tanto, a partir de Hubei, China, la enfermedad se propagó de manera importante a pesar de las medidas de contención de ésta, generando a nivel mundial una severa crisis económica, social y de salud. El décimo primer día del segundo mes del año del 2020 la Organización Mundial de la Salud nombró a este padecimiento como COVID-19.¹

El primer caso detectado en nuestro país ocurrió a finales de febrero de ese mismo año y fue detectado en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Dicho caso tenía el antecedente de un viaje previo a Italia. Por otra parte, el primer fallecimiento que se reportó en nuestro país fue el día 18 de marzo del 2020. Oficialmente la contingencia en nuestro país comenzó a finales de marzo, momento en el cual ya existían 475 casos confirmados, por lo que se tomó la decisión de implementar medidas más estrictas de distanciamiento social, por lo que se confinó a la población a sus hogares y se restringió de manera importante quiénes podían trabajar de manera presencial.

Epidemiología

La pandemia en nuestro país ha sido representada por cinco “olas” diferentes, en las cuales se han ido modificando las estrategias para poder hacerle frente a la demanda de atención médica por parte de los pacientes. Cada una de las olas ha tenido diferentes comportamientos, tanto clínico como epidemiológico. Se han clasificado por periodos de duración:

- “Primera ola COVID-19: Semana Epidemiológica 08 a Semana Epidemiológica 39 del 2020.”¹¹
- “Segunda ola COVID 19: Semana Epidemiológica 40 de 2020 a Semana Epidemiológica 15 del 2021.”¹¹
- “Tercera ola COVID 19: Semana Epidemiológica 23 a Semana Epidemiológica 42 del 2021.”¹¹
- “Cuarta ola COVID 19: Semana Epidemiológica 51 del 2021 a la semana epidemiológica 09 del 2022.”¹¹
- “Quinta ola COVID 19: Semana Epidemiológica 22 del 2022 a la actualidad (Julio 2022).”¹¹

En la quinta ola la variante de COVID 19 que ha predominado es la variante Ómicron, la cual se caracteriza por una propagación muy rápida. Sin embargo, es importante recalcar que la gravedad de los casos a partir de la cuarta ola fue menos en comparación con las primeras tres olas, dado que en las primeras era mayor la cantidad de pacientes que ameritaban hospitalización.¹¹

Panorama internacional de la pandemia

Se han registrado un total de 546,238,166 casos acumulados de COVID-19 hasta la semana epidemiológica 26 del 2022, lo cual representa 7034.44 casos por cada 100,000 habitantes. La mayoría de los casos se encuentran en Europa (41.9%), seguido por América (29.89%), región del Pacífico Occidental (11.78%), Asia (10.73%), Mediterráneo (4.03%) y África (1.67%). A nivel mundial, por otra parte, se ha registrado un total de 6,337,116 defunciones asociadas a la enfermedad, siendo la región más afectada por esto a nivel mundial América con un 43.6% de las defunciones. La tasa de letalidad global calculada es del 1.16% y las regiones más afectadas con África y América, con una tasa de letalidad de 1.9% y 1.69% respectivamente.¹¹

Panorama de la pandemia en México

El número de casos de COVID 19 hasta la fecha en México supera los 7,000,000 de casos. Dentro de las olas epidémicas en nuestro país, en la que se han registrado un mayor número de casos es en la cuarta ola con un total de 1,718,709. Por otra parte, la tasa de incidencia acumulada es de 46.8 casos por cada 1,000 habitantes. En cuanto a las defunciones, se han reportado 325,792 casos hasta el momento (julio 2022). En la población menor a 18 años se han registrado 389,942 casos confirmados. En las primeras dos olas el grupo de 15 a 17 años fue el que tuvo más casos, mientras que en las siguientes tres olas el grupo de 10 a 14 años fue el más representativo.¹¹

Origen del coronavirus

Los coronavirus adquieren su nombre por el aspecto que tienen similar a una corona solar, el cual se produce por las glicoproteínas que se encuentran en su superficie. Son miembros de la familia Coronaviridae, dentro de la cual podemos encontrar cuatro géneros diferentes: alfacoronavirus, betacoronavirus, deltacoronavirus y gammacoronavirus. Los primeros dos tienen su origen en murciélagos, mientras que los últimos dos tienen su origen en aves. De manera característica, estos virus tienden a causar enfermedades que pueden afectar los pulmones, el tracto gastrointestinal, el sistema nervioso y, además, ocasionar alteraciones hepáticas. Otra característica importante de los mismos es que pueden mutar con rapidez, recombinarse y transmitirse de una especie a otra.

Hasta el momento, se han encontrado siete variantes de coronavirus que tienen la capacidad de infectar a los seres humanos: HCoV-OC43, HCoV-HKU1, HCoV-229E y HCoVNL63 que suelen provocar infecciones de vías respiratorias superiores leves, y SARSCoV, SARS-CoV-2 y MERS-CoV, que se asocian a epidemias y a diferencia de los anteriores, causan una afectación respiratoria que tiene una intensidad variable.⁴

Desde que se descubrió el virus de SARS-CoV-2 se propuso que tuviera un origen zoonótico, principalmente por la cercanía filogenética que tiene con un coronavirus previamente identificado en un murciélago, cuyo genoma es compatible

en un 96%, el cual se denomina Bat-CoV RaTG13. Hasta el momento, no se ha encontrado la especie que pudo haber funcionado como intermediaria para que el virus pudiera pasar de los murciélagos a los seres humanos. Una de las diferencias que se ha encontrado entre ambos virus se encuentra en el dominio de unión al receptor de la proteína S, sin embargo, se ha visto que esta secuencia es muy similar a la que se encuentra en los coronavirus del pangolín malayo, aunque éste y SARS-CoV-2 sólo tienen una compatibilidad del 90%.⁵

De la similitud que tiene SARS-CoV-2 con el virus del murciélago y del pangolín malayo, se sospecha que existieron eventos de recombinación entre un virus de pangolín y uno de murciélago y que un pangolín podría haber funcionado como intermediario para que el coronavirus del murciélago pudiera llegar a los seres humanos. Sin embargo, SARS-CoV-2 tiene otra secuencia en la misma proteína S la cual es rica en aminoácidos básicos y es fundamental para su ciclo de replicación, la cual no está presente en los coronavirus de murciélago ni de pangolín. Por tanto, la hipótesis de que el pangolín fuera el hospedero intermediario no se ha aceptado del todo. En China se ha reportado que el comercio ilegal de pangolín es ilegal, particularmente por el uso de sus escamas en la medicina tradicional además del uso de su carne, ya que es considerada de alto valor tradicional. Por este motivo, no resulta difícil que el ser humano haya tenido contacto con este tipo de animales.⁵

Estructura y replicación viral

Como se comentó previamente, se le otorga el nombre coronavirus a esta familia de virus por la forma que tienen, dado que tienen una forma circular o esférica, irregular, en la que existen diversas proteínas que se disponen de tal manera que le confieren un aspecto de corona solar. Aproximadamente, poseen un diámetro de 125 nm. El genoma viral lo conforma ADN de cadena sencilla que posee polaridad positiva, el cual tiene una longitud de 30,000 ribonucleótidos aproximadamente. La cápside viral se encuentra formada a partir de la proteína de nucleocápside (N), lo que le confiere un patrón helicoidal. Dentro de la nucleocápside únicamente podemos encontrar a la proteína N, la cual se une al

genoma viral en forma de rosario. Se le ha atribuido a dicha proteína un papel importante en la replicación del material genético viral que se encuentra presente en la célula y además, se ha visto que se encuentra relacionada con el empaquetamiento de dicho material en partículas virales.⁶

En la envoltura lipídica de los coronavirus se encuentran ancladas tres proteínas diferentes: proteína E (envoltura), proteína M (membrana) y proteína S (spike (en inglés) o espícula); esta última es la que le confiere al virión un aspecto de una corona y tiene bastante importancia dado que es la proteína que se encarga de unirse al receptor y facilita la fusión del virus con la membrana celular.⁶

La extensión del genoma viral es de aproximadamente 30 kb y posee 15 marcos de lectura abiertos que se conocen como ORFs por sus siglas en inglés, lo que le confiere el potencial de formar hasta 28 proteínas. La mayoría de las proteínas que se generan en estos sitios no forman parte de la estructura del virión y de ahí deriva su nombre, ya que son conocidas como proteínas no estructurales. A su vez, el genoma viral posee un gorro en el extremo 5' no codificante y una cola de poli (A) situada en el extremo 3', lo que le permite tener una función similar al ARN mensajero.

Se piensa que aproximadamente las dos terceras partes codificantes del genoma que se encuentran situadas en cercanía del extremo 5' se encuentran ocupadas por ORFs 1a y 1b, las cuales se encargan de producir poliproteínas largas a partir de las cuales se producen proteínas no estructurales mediante proteólisis. Dentro de este grupo de proteínas, destacan la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp), una helicasa y dos proteasas. Las dos proteasas tienen la función de partir a las poliproteínas en sus fragmentos funcionales. La tercera parte del genoma, que se encuentra hacia el extremo 3', contiene los ORFs que corresponden a las proteínas estructurales y a las nueve proteínas pequeñas de función desconocida.⁶

Se han identificado cuatro proteínas estructurales: Spike (S), Envoltura (E), Membrana (M) y Nucleocápside (N).

Proteína Spike (S)

Su peso molecular estimado es de 180 kDA y posee dos subunidades funcionales S1 y S2 las cuales se encuentran en su ectodominio.⁷ Su estructura tiene funciones diferentes dependiendo de qué región se trate, tiene en su superficie residuos de azúcares. El extremo aminoterminal se encuentra situado fuera del virus, tiene un dominio transmembrana que como su nombre lo dice, cruza la membrana del virus y posee otro segmento intraviral carboxilo terminal.⁸ Cuenta con dos subunidades llamadas S1 y S2; en la subunidad S1 se encuentra el dominio aminoterminal y el dominio de unión al receptor (RBD).⁸

La subunidad S1 posee tres dominios diferentes: un dominio N-terminal, un dominio C-terminal y un dominio de unión al receptor conservado que contiene un núcleo, y además, posee un motivo de unión a receptor. Asimismo, la subunidad S2 tiene también tres dominios diferentes en su estructura: un dominio péptido de fusión, dominios de repetición heptad 1 y 2 y un dominio transmembrana, los cuales permiten que dicha subunidad se una a la membrana viral y a la celular.

La proteína S se fragmenta por la acción de una proteasa para activar su potencial de fusión.⁷

Factores de riesgo en población pediátrica

Dentro de los factores asociados a infección por SARS-CoV-2 destaca un estado de inmunocompromiso, perteneciendo a este grupo aquellos niños o adolescentes que tienen alguna enfermedad autoinmune, o bien, aquellos que toman medicamentos inmunosupresores. Por otra parte, también se ha visto que dentro de este grupo de pueden incluir los recién nacidos prematuros y aquellos que presentaron un peso bajo al nacimiento.⁹

Otro de los factores que se han correlacionado con esta enfermedad es la desnutrición. Los niños que tienen desnutrición severa, ya sea marasmo o Kwashiorkor) o aquellos que tienen deficiencia específica de micronutrientes y vitaminas tienen un alto riesgo de adquirir infecciones debido a que su estado inmunitario es deficiente.⁹

Además, dentro de este grupo se debe de incluir a aquellos niños que tengan comorbilidades, como por ejemplo enfermedades cardíacas (siendo lo más representativo la presencia de cardiopatías congénitas) y enfermedades respiratorias (asma bronquial, bronquiectasias), ya que se ha visto que la presencia de comorbilidades puede aumentar el riesgo de infección por coronavirus.⁹

Otro de los factores de riesgo que se han relacionado con este padecimiento es la mala higiene corporal. A pesar de que éste no es un factor inherente al niño, el hecho de que sus padres no sean capaces de mantener un adecuado estado de higiene en el niño, lo hace más propenso a adquirir infecciones.⁹

Se debe de considerar que los niños en su mayoría no son conscientes del significado de una pandemia, del impacto que tiene sobre la salud y de la importancia de las medidas preventivas para evitar su propagación. Esto hace a estos grupos etarios más vulnerables, al no acatar de manera correcta las medidas de prevención. Asimismo, los niños tienden a gritar mientras no usan el cubrebocas, favoreciendo la propagación de gotitas respiratorias y al momento de jugar, suelen tocar su rostro y tocar el rostro de otros niños.⁹

Manifestaciones clínicas

En diversos estudios se ha encontrado que tanto hombres como mujeres son afectados por igual. La presentación clínica de la infección por SARS-CoV-2 es muy variable y puede confundirse o mezclarse con otros síndromes clínicos. Se han relacionado los siguientes síntomas con la presencia de la enfermedad: fiebre, tos, disnea, mialgias, rinorrea, odinofagia, cefalea, náusea, vómitos, dolor abdominal, diarrea, anosmia e hipogeusia.¹⁰

Como se mencionó previamente, la presentación clínica de la enfermedad es variable y el cuadro clínico puede ser diferente dependiendo de la edad de los pacientes. En general, los niños menores de 9 años típicamente presentan fiebre (46%), tos (37%), cefalea (15%), diarrea (14%) y odinofagia (13%). Por otra parte, los niños entre 10 y 19 años presentan sintomatología similar a la de los adultos como cefalea (42%), tos (41%), fiebre (35%), mialgias (30%), odinofagia (29%) y disnea (16%).

Cabe destacar que la incidencia de rinorrea es baja en los pacientes con COVID-19 (10-22%). Es poco común que los pacientes presenten anosmia, sin embargo, al encontrarse tiene un valor predictivo positivo de la enfermedad elevado.¹⁴

Síntomas respiratorios

A inicio de la pandemia, los síntomas que más comúnmente eran reportados fueron fiebre, escalofríos y tos. Sin embargo, al avanzar la pandemia y predominar la variante Delta y Omicron se identificó la presencia de congestión nasal, cefalea, estornudos, odinofagia y síntomas similares a croup. A su vez, se identificó que síntomas como disgeusia e hiposmia o anosmia eran más comunes con la variante Delta con respecto a la variante Omicron.¹⁰ Por otra parte, estudios recientes han demostrado que la variante Omicron se ha relacionado de manera más estrecha con croup a comparación del resto de las variantes.¹⁴

Síntomas gastrointestinales

Los síntomas más comúnmente identificados en la población pediátrica son diarrea, vómito y dolor abdominal. También puede presentarse colestasis aguda, pancreatitis e incluso casos de hepatitis.¹⁰

Manifestaciones neurológicas

Las manifestaciones neurológicas asociadas a COVID 19 guardan mucha importancia dado que pueden poner en peligro la vida. Las manifestaciones que se han encontrado en los pacientes son las siguientes. Se ha visto que los pacientes pueden cursar con las siguientes manifestaciones: crisis convulsivas febriles así como crisis convulsivas no febriles, diversos grados de encefalopatía, abscesos cerebrales, meningitis bacteriana e infartos cerebrales. En algunos estudios incluso se han reportado manifestaciones como accidente cerebrovascular isquémico, infecciones de sistema nervioso central, síndrome de Guillain Barré, edema cerebral agudo fulminante, cefalea, debilidad, anosmia, ageusia y delirium. Se ha visto que las crisis convulsivas como tal se han relacionado más a la variante Omicron.¹⁰

Manifestaciones cutáneas

Dentro de este grupo de manifestaciones destaca lo siguiente: erupciones maculopapulares, vesiculares así como urticaria. Se han identificado además casos de livedo reticularis transitorio y descamación acral. Pueden aparecer nódulos rojizos-púrpura en la porción distal de los dedos (COVID toes / Covid púrpura).¹⁰

Comúnmente, las lesiones aparecen en los pies (74-100%), pero también pueden encontrarse en otros sitios.¹⁴

Anomalías cardiovasculares

Puede presentarse con falla cardíaca, arritmias, miocarditis, pericarditis, choque cardiogénico, embolia pulmonar, infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST.¹⁰

Anomalías renales/ disfunción renal

Los pacientes que se encuentran severamente enfermos pueden presentar disfunción renal, la cual también se ha observado a los pacientes con síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico.¹⁰

En pacientes menores de un año se ha visto que además de la sintomatología previamente descrita, se puede evidenciar lo siguiente: dificultad para la alimentación, fiebre de origen desconocido, invaginación intestinal, bronquiolitis y apneas.¹⁰

Casos de infección severa por SARS-CoV-2

Dentro de este grupo se incluyen los casos en los cuales el paciente requirió estancia en la unidad de terapia intensiva, requirió ventilación mecánica o presentó muerte intrahospitalaria.¹⁰

Además, se incluyen pacientes con las siguientes características:

- El paciente debe de contar con una prueba de PCR positiva para infección por SARS-CoV-2 además de lo siguiente:
- Daño severo a alguno de los siguientes sistemas:

- Respiratorio (requerimiento de oxígeno suplementario o aumento de los requerimientos de oxígeno (para aquellos que ya tenían un requerimiento de oxígeno basal), broncoespasmo, infección del tracto respiratorio inferior y derrame pleural.
- Cardiovascular: presencia de arritmias, edema pulmonar, aneurismas coronarios, requerimiento de apoyo aminérgico.
- Renal: Presencia de falla renal aguda o requerimiento de diálisis.
- Neurológico: Accidente cerebrovascular, hemorragia intracerebral aguda, crisis convulsivas o encefalitis.
- Gastrointestinal. Presencia de apendicitis, pancreatitis, hepatitis.
- Hematológico: linfopenia, neutropenia, anemia de magnitud variable, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar.¹⁰

Se ha visto que a pesar de que la sintomatología de los pacientes con una infección severa por COVID 19 y PIMS puede solaparse, sin embargo, se ha visto que las manifestaciones respiratorias graves se asocian más a casos agudos de infección por SARS-CoV-2, mientras que el daño al sistema cardiovascular se ha relacionado más con la presencia de PIMS; sin embargo, es importante destacar que tanto las alteraciones respiratorias como las cardiovasculares pueden presentarse en cualquiera de las dos entidades.¹⁰

La elevación de marcadores de inflamación (proteína C reactiva, procalcitonina, IL-6, ferritina y dímero D) se han asociado con casos severos de la enfermedad.¹⁰

La tasa de hospitalización de pacientes pediátricos por COVID-19 en Estados Unidos ha sido variable, entre el 0.7 al 3.8%. Aproximadamente, de todos los casos pediátricos reportados en dicho país, la tasa de mortalidad ha sido del 0.1%. De los pacientes hospitalizados, aproximadamente el 30% han desarrollado un cuadro severo y 0.5% fallecieron dentro de su internamiento.¹⁴

Los factores de riesgo que se han vinculado con un aumento de severidad de la enfermedad son los siguientes:

- Niños menos de dos años: enfermedad pulmonar crónica, trastornos neurológicos, enfermedad cardiovascular, prematuridad y anomalías en la vía aérea.
- Niños de 2 a 17 años: alimentación dependiente de una sonda de alimentación, diabetes mellitus y obesidad.¹⁴

Se ha observado que los lactantes con una edad menor a 12 meses tienen la tasa más alta de hospitalización a comparación con el resto de los grupos etarios.¹⁴

Diagnóstico

DetECCIÓN DEL AGENTE CAUSAL (RT-PCR)

El estándar de oro para el diagnóstico de COVID-19 es la detección del virus a través de una prueba de reacción en cadena polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR), la cual se realiza a mediante un hisopado nasal. La sensibilidad estimada es del 62% el día del inicio de los síntomas y del 80% tres días posterior al inicio de los síntomas. Las muestras tomadas de lavado broncoalveolar son las que tienen una tasa de positividad mayor (93%), seguido de esputo (72%), hisopado nasal (63%) e hisopado faríngeo (32%). No sólo podemos encontrar partículas virales de muestras tomadas de los sitios previamente descritos, dado que también se ha encontrado que el virus puede aislarse también a partir de la saliva o de muestras de heces de los pacientes.¹⁵

MÉTODOS SEROLÓGICOS

Los anticuerpos dirigidos contra SARS-CoV-2 están dirigidos contra la proteína S y la proteína de la nucleocápside (N). El que un paciente tenga anticuerpos positivos no significa que éstos le confieran protección dado que no todos los anticuerpos que se producen como respuesta a un proceso infeccioso funcionan como anticuerpos neutralizantes.¹⁶

Se pueden detectar los anticuerpos IgM en los primeros días después de la infección mientras que los anticuerpos IgG se presentan en los 14 días después de la infección o incluso hasta los 21 días. No se recomiendan solas para efectuar el

diagnóstico. Sin embargo, se ha visto que las pruebas de anticuerpos tienen marcada utilidad como herramienta de apoyo para realizar el diagnóstico del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Pediátrica (PIMS).¹⁶

Prueba de antígeno

Es una prueba que detecta una proteína que se encuentra situada en la cubierta del núcleo del virus la cual se puede tomar en la nariz y garganta. Tiene la ventaja de que el resultado puede obtenerse en un lapso de 15 a 20 minutos.¹⁷ Se ha observado que la sensibilidad es mayor en pacientes que tienen sintomatología a comparación de aquellos que son asintomáticos (sensibilidad variable entre el 69-100% dependiendo de la población estudiada). De acuerdo con las recomendaciones emitidas por la OMS, las pruebas de antígeno se deben de utilizar preferentemente en pacientes sintomáticos y sólo en aquellos asintomáticos que tienen un alto riesgo de tener COVID-19 en donde la prueba de PCR no se encuentra disponible.¹⁸

Tratamiento

Para decidir el tratamiento a emplear en estos pacientes se pueden clasificar los pacientes de la siguiente manera:

- Enfermedad leve o moderada: El paciente no tiene necesidad de oxígeno, o bien, no hay aumento de sus requerimientos de oxígeno basales.
- Enfermedad severa: Nuevo requerimiento de oxígeno suplementario o aumento de los requerimientos basales, o bien, necesidad de apoyo ventilatorio no invasivo o invasivo.
- Enfermedad crítica: Nuevo requerimiento de ventilación mecánica invasiva o no invasiva o aumento de los parámetros de ésta, sepsis, falla multiorgánica o empeoramiento clínico.¹⁹

Indicaciones de hospitalización:

- Enfermedad severa o crítica del tracto respiratorio inferior.

- Enfermedad que no se categorice severa pero que el paciente cuente con comorbilidades que puedan aumentar el riesgo de padecer una enfermedad severa.
- Proceso febril en el periodo neonatal.²⁰

Medidas generales

Se considera la piedra angular del tratamiento:

- Apoyo ventilatorio: Oxígeno suplementario y apoyo ventilatorio invasivo o no invasivo.
- Manejo hidroelectrolítico para mantener al paciente con un adecuado estado de hidratación y mantener sus niveles de electrolitos en parámetros adecuados.
- Se puede iniciar el manejo con antibióticos empíricos dirigidos para las etiologías más frecuentes de neumonía adquirida en la comunidad en la población afectada. Es recomendable que una vez que se obtengan los resultados de los cultivos se redirija la terapia antibiótica o bien, se suspenda su implementación. En un estudio de revisión realizado en Michigan, se observó que los principales antibióticos que se utilizaron de manera empírica fueron ceftriaxona, vancomicina, cefepime y dicloxacilina. Sin embargo, en este estudio se observó que la prevalencia de coinfección bacteriana de inicio era baja (alrededor del 5%).²¹
- Monitorización del riesgo de liberación de citocinas mediante la medición de la presión arterial, la saturación de oxígeno y diversos biomarcadores (proteína C reactiva, dímero D, ferritina, lactato deshidrogenasa e interleucina 6 (IL-6)). Se deben de monitorizar los biomarcadores de dos a tres veces por semana.²⁰
- En pacientes que se encuentran hospitalizados se puede sugerir el uso de tromboprolifaxis.²⁰ Se recomienda en caso de riesgo de trombosis venosa profunda o niveles elevados de dímero D (más de 5 veces de lo normal); es importante destacar que para su uso se tiene que descartar en primer lugar la presencia de contraindicaciones para su uso. La heparina de bajo peso

molecular es el tratamiento de elección en pacientes hospitalizados con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2 y que cuenten con elevación del dímero D. No se recomienda su uso en pacientes con trombocitopenia <20,000 a 50,000 plaquetas, hipofibrinogenemia, sangrado mayor reciente y administración concomitante de aspirina a dosis >5mg/kg/d. No se recomienda su uso en aquellos pacientes que no presenten manifestaciones clínicas de la enfermedad a pesar de tener factores de riesgo y encontrarse hospitalizados.²²

Terapia antiviral

La terapia antiviral se ha estudiado principalmente en la población adulta, por lo que se desconoce la efectividad de la misma en la población pediátrica. A pesar de que no existen beneficios comprobados, se ha recomendado el uso de terapia antiviral en aquellos pacientes que cursen con enfermedad severa o crítica. También se puede recomendar en aquellos casos en los que el paciente curse con una enfermedad leve o moderada asociado a comorbilidades que aumenten el riesgo de desarrollar posteriormente una enfermedad severa o crítica.²⁰

Dentro de los antivirales aprobados para COVID-19 se encuentran los siguientes:

- Remdesivir: Es un profármaco de un análogo de nucleótido que inhibe la ARN polimerasa y se ha visto que tiene acción contra los coronavirus.²⁰ Su uso no se recomienda en los pacientes que cursen con enfermedad leve o moderada ya que no se han encontrado beneficios. Por otra parte, si se recomienda su uso en pacientes con enfermedad severa o crítica.¹⁹ En estudios realizados en adultos se ha visto que reduce el tiempo para la recuperación y aparentemente tiene una adecuada tolerancia.²⁰ En Estados Unidos el remdesivir se encuentra aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes adultos y niños mayores de 28 días con un peso mayor de 3 kg.²³ Se recomiendan las siguientes dosis:

- >3 kg y < 40 kg: 5mg/kg IV dosis de carga en el día 1. Posteriormente 2.5 mg/kg IV cada 24 horas.
- >40 kg: 200 mg IV en dosis de carga en el día 1. Posteriormente 100 mg IV cada 24 horas.²⁴

Se recomienda una duración de hasta 5 días en niños que tienen enfermedad severa. En niños que tienen enfermedad crítica y que no presentan mejoría al quinto día, se puede considerar extender la terapia a 10 días.¹⁹ Se han asociado los siguientes efectos adversos: náusea, vómito y elevación de las transaminasas.²⁵

- Baricitinib: Se encuentra aprobado su uso para el tratamiento de adultos hospitalizados por COVID-19 que requieren oxígeno y apoyo ventilatorio. En niños de entre 2 a 18 años, sólo se ha indicado como terapia de emergencia. Sin embargo, no hay estudios que reporten los beneficios o riesgos de éste fármaco y en general, no se recomienda su uso en niños.^{20,26}
- Lopinavir – ritonavir: No se recomienda su uso.²⁰
- Hidroxicloroquina – cloroquina: No se recomienda su uso.²⁰

Terapia adyuvante

- Glucocorticoides: Se pueden utilizar en casos severos o críticos a baja dosis al momento del ingreso. La duración del tratamiento puede ser de hasta 10 días o al alta (si es menor de 10 días).²⁷ Se recomiendan los siguientes esquemas de tratamiento:
 - Dexametasona 0.15mg/kg vía oral o IV cada 24 horas. Dosis máxima de 6mg.
 - Prednisolona 1mg/kg vía oral cada 24 horas.
 - Metilprednisolona 0.8mg/kg IV cada 24 horas.
 - Hidrocortisona: En menores de 1 mes: 0.5 mg/kg IV cada 12 horas por 7 días seguido de 0.5mg/kg IV cada 24 horas por 3 días. En mayores de 1 mes: 1.3 mg/kg IV cada 8 horas.²⁰
 -

Marco conceptual

A lo largo de la pandemia, la mayoría de los estudios realizados se han enfocado al paciente adulto en el cual se ha observado que la severidad de la enfermedad es muy variable, oscilando desde casos asintomáticos hasta casos que llevan a una falla respiratoria y a la muerte. Sin embargo, existen escasos estudios que tengan como objetivo explicar cómo evoluciona la enfermedad en el paciente pediátrico.³²

En un estudio realizado en Suiza, en donde la población estudiada pertenecía a China principalmente, se observó que alrededor del 90% de los niños incluidos en el estudio eran asintomáticos o presentaban una enfermedad leve o moderada. De los pacientes restantes, se identificó que el 5.2% presentaba enfermedad severa y el 0.6% enfermedad crítica. En este estudio, se incluyó en el grupo de enfermedad severa a aquellos pacientes que presentaban disnea, cianosis central o desaturación por debajo del 92%. Por otra parte, los pacientes con enfermedad crítica fueron aquellos que dentro de sus manifestaciones cursaron con insuficiencia respiratoria, datos de choque y de falla multiorgánica. Se determinó que la prevalencia de enfermedad severa y crítica en los pacientes incluidos en este estudio es mayor en pacientes menores a un año (10.6%), le sigue el grupo de 1-5 años (7.3%), posteriormente el grupo de 6-10 años (4.2%), luego el grupo de 11-15 años (4.1%), siendo el grupo menos prevalente el de 16-17 años (3%). A pesar de que se menciona en dicho estudio el potencial papel que tienen las comorbilidades en el desarrollo de COVID-19 severo, no se obtuvo información al respecto.³¹

En un estudio que se realizó en Corea en el 2021, se hizo un metaanálisis en donde se incluyeron artículos en los cuales se hacía alusión a la presencia de COVID-19 severo tomando en cuenta el ingreso a terapia intensiva, requerimiento de ventilación asistida o muerte y, por otra parte, artículos en donde se hablaba de la prevalencia de comorbilidades (prematuridad, obesidad, diabetes, alteraciones genéticas, enfermedad neurológica, enfermedad cardíaca, enfermedad pulmonar, enfermedad hematooncológica y enfermedades autoinmunes).³³ Además, se realizó un análisis acerca de si existe alguna relación entre la edad del paciente con la severidad de COVID-19 en donde se encontró que la prevalencia de

severidad en pacientes menores de 3 meses era menor a comparación de otros grupos de edad, pero los resultados no fueron del todo concluyentes.³³ En otros estudios, se encontró que los pacientes que pertenecían al grupo de recién nacidos presentaban un riesgo más alto de desarrollar COVID-19 severo a comparación de la población fuera de dicho grupo etario.³⁴ Sin embargo, se concluye que la edad no tiene un impacto significativo para el desarrollo de severidad.³³ Se observó que la prematuridad (analizada en pacientes menores de dos años), obesidad, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad cardiovascular, enfermedad neurológica, enfermedades hematológicas y enfermedades autoinmunitarias se asociaron a un riesgo mayor de presentar COVID-19 severo, a comparación de los pacientes con alteraciones genéticas y asma, en los que no se apreció un aumento del riesgo. En dicho estudio, se recomienda que se dé prioridad a los niños con comorbilidades para recibir vacunación contra SARS-CoV-2.³³

En otro metaanálisis realizado en Indonesia se demostró que los pacientes pediátricos con COVID-19 que tienen comorbilidades subyacentes tienen un riesgo más elevado de presentar una evolución severa de la enfermedad a comparación de aquellos que no tienen una enfermedad de base. En general, se ha observado que los casos de COVID-19 en la población pediátrica tienden a ser más leves a comparación de aquellos en la población adulta. Se piensa que esto se debe a que los niños presentan una inmadurez de la Enzima Convertidora de Angiotensina y el virus SARS-CoV-2 utiliza dicha enzima para entrar a los neumocitos tipo II en el pulmón.³⁴

Otra de las teorías que se han estudiado se basa en que los niños presentan múltiples infecciones virales y que la exposición repetida a antígenos virales fortalece al sistema inmune, favoreciendo que la enfermedad sea menos severa. Se observó que la presencia de comorbilidades no es el único factor que impacta en la evolución de la enfermedad. Se menciona que las manifestaciones clínicas también juegan un papel importante en la evolución de ésta.³⁴

Como se ha mencionado anteriormente, la presencia de comorbilidades está descrita como un factor de riesgo importante para enfermedad severa en adultos ya que dentro de este grupo se ha visto que las enfermedades cardiovasculares, la

diabetes, la obesidad y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica juegan un papel importante. Un estudio realizado en Holanda por Biharie, A y colaboradores, se enfocó a estudiar precisamente la relación entre la presencia de comorbilidades y su asociación con COVID-19 severo. Consideraron que la información con la que se cuenta en los estudios pediátricos es insuficiente debido a que la enfermedad tiene manifestaciones menos severas en los niños a comparación de los adultos ameritando en menor medida hospitalización y además, en la mayoría de los estudios no se toma en cuenta cómo fue la presentación clínica y la evolución del paciente, reportando únicamente los hallazgos como severidad o mortalidad. Por tanto, el objetivo principal de este estudio retrospectivo fue describir la relación entre la presencia de comorbilidades y la severidad de las infecciones por SARS-CoV-2 y además, reportar la asociación entre la presencia de comorbilidades y el desarrollo de síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico.³⁵

Para poder definir la severidad en la población estudiada, se utilizó un estudio realizado en China, en donde se incluyeron 2135 pacientes con COVID-19 entre el 16 de enero del 2020 al 8 febrero del 2020, se definió la severidad de la enfermedad en base a las características clínicas, los exámenes de laboratorio y los hallazgos en la radiografía de tórax, definiéndose como leve, moderada, severa y crítica.¹²

Se propuso la siguiente clasificación:

- Infección asintomática: Paciente sin signos ni síntomas. Las radiografías de tórax se encuentran sin hallazgos relevantes.
- Infección leve: Síntomas de infección de vías respiratorias superiores dentro del que se incluye la presencia de fiebre, fatiga, mialgias, tos, odinofagia, rinorrea y estornudos. En algunos casos, los pacientes pueden permanecer afebriles y sin sintomatología respiratoria y presentar únicamente sintomatología digestiva como náuseas, vómito, dolor abdominal y diarrea.
- Infección moderada: Neumonía, fiebre frecuente, tos (principalmente tos seca, sin embargo, en algunos casos pueden presentarse como tos productiva). En algunos casos pueden existir sibilancias pero generalmente los pacientes no presentan datos sugestivos de hipoxemia como disnea.

Otros pacientes pueden tener escasos síntomas o incluso ninguno, pero manifiestan cambios importantes a nivel tomográfico.

- Infección severa: Síntomas respiratorios tempranos como fiebre y tos, asociados generalmente de síntomas gastrointestinales como diarrea. De manera general, la enfermedad en este momento tiene una rápida evolución, se instaura en un tiempo menor de 7 días y habitualmente los pacientes dentro de este grupo presentan disnea y cianosis. Suelen presentar una saturación <92%.
- Infección crítica: Los pacientes presentan un síndrome de dificultad respiratoria severa o insuficiencia respiratoria asociado a su vez a estado de choque, encefalopatía, daño miocárdico o falla cardíaca, coagulopatía e insuficiencia renal aguda.¹³

Se observó que todos los casos de infección severa se asociaron a la presencia de comorbilidades y que, a su vez, la presencia de las mismas condiciona un aumento del riesgo de ingreso a la unidad de cuidados intensivos. En este estudio, se identificó que la presencia de patologías neurológicas se asociaba en mayor grado con la severidad de la enfermedad y se incluyeron dentro del grupo de estudio a aquellos pacientes con epilepsia, parálisis cerebral, hidrocefalia y miastenia gravis. En el caso particular de la obesidad o la patología respiratoria, se observó que no existe una asociación significativa con la severidad de la enfermedad.³⁵

En otro metaanálisis realizado por Tsankov et al., en el cual se realizó un análisis a partir de múltiples artículos, se concluyó que efectivamente existe una asociación entre las comorbilidades y la severidad del COVID-19. Sin embargo, una limitante importante es que la mayoría de los estudios que se incluyeron tenían una muestra pequeña y únicamente describían la asociación entre la presencia de comorbilidades y la admisión al área de terapia intensiva o bien la muerte de los pacientes, pero no se hacía hincapié en las características clínicas de los pacientes. Se considera que al no tomar en cuenta el curso clínico de los pacientes puede existir un sesgo, dado que en algunos casos los pacientes pueden ingresar al área de cuidados intensivos como una medida de prevención para evitar deterioro o

complicaciones, en vez de ser admitidos en ésta por gravedad o descompensación.³⁶

Diversos autores han atribuido características diferentes del curso clínico de los pacientes para clasificarlos de acuerdo con la severidad de su enfermedad. Como se comentó anteriormente, Dong et al., dividieron al grupo de pacientes que estudiaron en cuatro grupos diferentes: infección asintomática, infección leve, infección moderada, infección severa y enfermedad crítica.¹³

Por otra parte, Gale et al., clasificaron a los casos severos como aquellos que presentaban al menos de las siguientes situaciones: (1) presencia de hipertermia, apnea, tos, taquipnea, dificultad respiratoria, aumento del requerimiento de oxígeno, hiporexia, vómito y/o diarrea; (2) presencia de leucopenia, linfopenia, elevación de proteína C reactiva; y (3) radiografía de tórax anormal.³⁷

Venturini et al., clasificaron la enfermedad de la siguiente manera:

- Leve: Fiebre, fatiga y/o síntomas de enfermedad del tracto respiratorio superior sin asociarse con cambios radiográficos o ecográficos.
- Moderado: Fiebre y/o fatiga y/o síntomas de enfermedad de tracto respiratorio superior (tos o dificultad respiratoria leve) y/o hiporexia y/o neumonía identificada mediante radiografía o ultrasonido.
- Severa: Presencia de fiebre y tos, acompañados de al menos uno de los siguientes: (1) Saturación de oxígeno <92% al aire ambiente; (2) dificultad respiratoria severa, cianosis, apneas intermitentes; (3) taquipnea; (4) sintomatología sistémica: mareo, letargo, convulsiones, deshidratación.
- Crítica: Síndrome de dificultad respiratoria agudo, sepsis asociada a disfunción orgánica, choque séptico y coma.³⁸

El grupo de Kanburoglu et al., por su parte, enfocados principalmente a los recién nacidos, clasificaron la severidad de la enfermedad de la siguiente manera:

- Leve: Infección del tracto respiratorio superior o fiebre, sin presentar hiporexia o dificultad para la alimentación, sin datos de hipoxemia ni riesgo de sepsis neonatal tardía.
- Moderado: Requerimiento de hospitalización por dificultad para la alimentación o presencia de riesgo para sepsis neonatal tardía, sin presentar

hipoxemia ni necesidad de presión positiva nasal continua de las vías respiratorias.

- Severa: Desaturación <92% o requerimiento de presión positiva continua nasal.
- Crítica: Requerimiento de apoyo ventilatorio fase III, presencia de coagulopatía intravascular diseminada o desarrollo de falla orgánica múltiple.³⁹

Un grupo de investigadores italianos, Dona' D. et al., realizaron un subanálisis de datos adquiridos a través de 62 instituciones italianas, en donde se buscó describir las características epidemiológicas, clínicas y el desenlace de la infección por SARS-CoV-2 en el grupo de recién nacidos y lactantes con una edad inferior a 3 meses. Se decide estudiar a este grupo de estudio debido a que existe la hipótesis de que cursan con una mayor severidad a comparación de otros grupos etarios.

Para evaluar la severidad de los casos, utilizaron las clasificaciones propuestas por Dong, Gale, Venturini y Kanburoglu. Posteriormente, para estimar el valor predictivo de las cuatro clasificaciones, se realizó el siguiente puntaje de severidad:

- Puntaje 1: Diagnóstico clínico o radiográfico de neumonía con saturación de oxígeno normal o daño leve de un solo órgano sin necesidad de apoyo farmacológico específico, requiriendo admisión hospitalaria sin ameritar terapia intensiva.
- Puntaje 2: Síndrome de dificultad respiratoria aguda requiriendo terapia con oxígeno suplementario sin ameritar ingreso al área de terapia intensiva, o bien, afección moderada de un solo órgano/ aparato, con la necesidad de ser tratado con terapia farmacológica específica, requiriendo hospitalización, pero sin ameritar terapia intensiva.
- Puntaje 3: Síndrome de dificultad respiratoria aguda severo (SpO₂ <92% asociado a taquipnea y otros signos de fallo ventilatorio requiriendo ventilación mecánica no invasiva o invasiva) o afectación crítica de un órgano o sistema requiriendo tratamiento farmacológico específico y admisión al área de terapia intensiva.
- Puntaje 4: Muerte

Los pacientes que no presentaron manifestaciones para clasificarse en los grupos previamente descritos se consideraron casos de COVID-19 leves. Se hizo una comparación del número de lactantes y recién nacidos que se incluyeron en el grupo de enfermedad severa de acuerdo a las clasificaciones previamente descritas: 18% de acuerdo a la clasificación propuesta por Venturini, 6% de acuerdo a la clasificación de Dong, 4.2% de acuerdo a la clasificación de Kangburoglu y el 29.6% de acuerdo a la clasificación de Gale. Este estudio es el más grande que se ha realizado en la población menor de 90 días. Se identificó que la fiebre es el síntoma más común, la cual se apreció hasta en un 80% de los casos; se encuentra también rinorrea (27%) y tos (19%) frecuentemente. A diferencia de la población adulta, los niños tienen más probabilidades de presentar manifestaciones gastrointestinales, independientemente de su edad.⁴⁰

En el estudio realizado por Gale et al., se identificó que es rara la infección perinatal en hijos de madres positivas para SARS-CoV-2. Los casos que aparecen dentro de los primeros tres días de vida se clasifican dentro del espectro de sepsis neonatal temprana; se piensa que en estos pacientes la adquisición de la enfermedad es congénita, o bien, se produce en el momento del parto. Sin embargo, la sepsis de inicio tardío se relaciona con la exposición a secreciones respiratorias, contacto con población positiva para la enfermedad dentro de su domicilio o personal de la salud.³⁷

En un estudio realizado por Dhir et al., se identificó que la presencia de leucocitosis, linfopenia, trombocitopenia y elevación de los marcadores de inflamación eran la principal evidencia laboratorial para infección por SARS-CoV-2⁴¹, sin embargo, en el estudio realizado por Dona' et al., se identificó que la mayoría de los pacientes presentaban una biometría hemática normal, y la elevación de biomarcadores de inflamación se encontró en la minoría de los casos. En este estudio se concluyó que no existe la evidencia suficiente para clasificar la severidad de la enfermedad en los infantes, debido a que existe una importante variabilidad de los resultados dependiendo de la clasificación que se utilice para estadificar al paciente.⁴⁰

En otro estudio conducido por Farrar et al., se identificó que los pacientes menores de un año tienen un riesgo inferior de desarrollar enfermedad severa a comparación de los niños más grandes. En Canadá, los niños que pertenecen al grupo de 2-4 años son los que tienen un mayor riesgo de enfermedad severa, teniendo un 33% de hospitalizaciones al área de terapia intensiva y 26% requiriendo ventilación mecánica.

Se identificó que la presencia de comorbilidades, principalmente de índole neurológica o afectación del sistema pulmonar, se asocia a un mayor riesgo de severidad. La presencia de epilepsia se ha considerado un factor de riesgo importante para severidad por la enfermedad. La dependencia de oxígeno domiciliario, traqueostomía o gastrostomía también se asociaron a un mayor riesgo de severidad. Por otra parte, se identificó a la presencia de obesidad como factor de riesgo de severidad, mientras que la presencia de asma controlada o diabetes no condicionan un aumento de riesgo.⁴²

Planteamiento del problema

Desde diciembre del 2019, el mundo se tuvo que enfrentar a una crisis de salud pública que generó un grave impacto tanto en el ámbito de la salud, como en el ámbito social, político y económico. Los primeros casos de la enfermedad se detectaron en Wuhan, Hubei, China, en donde se identificó un número importante de personas con neumonía grave que tenían como factor en común la asistencia al mercado de productos marinos y la ingesta de éstos. En todos estos individuos, se encontró que el agente causal correspondía a un virus ARN perteneciente a la familia Coronaviridae, subfamilia Coronavirus. La infección se fue propagando con velocidad, llegando a afectar a población de todo el mundo y se consideró pandemia el día 11 de marzo del 2020.³⁰

Actualmente, la infección por COVID-19 ha afectado a todos los grupos etarios, por lo que la población pediátrica no se considera una excepción. Se ha visto que esta enfermedad no sólo ha tenido un impacto negativo en la salud de la población, en el número de hospitalizaciones y en las secuelas a largo plazo, sino

también, ha impactado en las relaciones interpersonales de los niños, aumentando la tasa de patologías de salud mental y además, privando su contacto con otros niños al impedir durante un tiempo prolongado el que pudieran acudir a la escuela.

Es importante conocer cómo se comporta la infección por SARS-CoV-2 en la población pediátrica, para poder identificarla de manera oportuna y reforzar las medidas de prevención.

Pregunta de investigación:

¿Cuál es el comportamiento epidemiológico, clínico, paraclínico y los factores asociados a severidad en la infección causada por SARS CoV 2 en pacientes pediátricos hospitalizados en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua?

Justificación:

La pandemia por COVID-19 ha suscitado cambios importantes a nivel mundial en el ámbito médico, social, económico, epidemiológico y político. A partir de los primeros casos detectados en China y al notar el comportamiento de rápida propagación del virus, se optó por implementar medidas de aislamiento para aminorar la posibilidad de transmisión de la enfermedad entre la población, lo cual provocó que la mayoría de las personas se quedaran confinadas en sus hogares, algunas de ellas sin posibilidades de trabajar desde casa, generando una importante crisis económica.

Además, durante el confinamiento, la pérdida de hábitos y rutinas y el estrés generado por el temor al contagio, existió una afectación del bienestar físico y psicológico de las personas. La interrupción de los hábitos saludables de las personas propició la instauración de hábitos poco saludables como el sedentarismo, malos hábitos alimenticios, patrones del sueño irregulares y mayor uso de dispositivos electrónicos.

En un estudio que se realizó en España, se observó que aproximadamente el 89% de los niños presentaron alteraciones emocionales o conductuales como resultado del confinamiento. Además, se observó que aquellos que presentaron una

pérdida de algún ser querido, eran aún más propensos de manifestar padecimientos mentales y requerir ayuda psicológica.²⁸

Por otra parte, en el campo de la salud, la rápida propagación de la enfermedad, así como su severidad, provocaron un colapso en los sistemas de salud al rebasar la capacidad hospitalaria para ingresar pacientes y al no contar con personal sanitario suficiente para poder brindar una atención adecuada. Esto impulsó a las farmacéuticas para poder desarrollar vacunas que pudieran disminuir la severidad de la enfermedad.

Al ser una enfermedad nueva, de rápida propagación y con un impacto tan importante no solo a nivel médico, sino a nivel social, político y económico, es importante realizar estudios que nos permitan comprender de una mejor manera la naturaleza de ésta, así como los factores que se asocian a casos graves.

La mayoría de los estudios que se han realizado hasta la fecha han estudiado principalmente el comportamiento de la enfermedad en la población mayor de 18 años, por lo que es fundamental realizar estudios que nos permitan conocer cómo es el comportamiento de la enfermedad en la edad pediátrica para poder identificarla de manera oportuna, establecer un manejo temprano, derivar a los pacientes que requieran atención hospitalaria y detectar dentro de la población pediátrica a aquellos individuos que tengan una mayor probabilidad de desarrollar una enfermedad que pueda comprometer su vida.

Hipótesis

Hipótesis alterna:

Los pacientes que tienen COVID-19 y comorbilidades tienen mayor riesgo de mortalidad e ingreso a la unidad de terapia intensiva pediátrica.

Hipótesis nula:

La presencia de comorbilidades no guarda relación con la mortalidad asociada a COVID-19 o el ingreso a la unidad de terapia intensiva pediátrica.

Objetivos:

Objetivo general:

- Determinar si existe una asociación entre la presencia de comorbilidades y el ingreso a terapia intensiva o la defunción de los pacientes con diagnóstico de COVID-19.

Objetivos específicos:

- Describir el comportamiento epidemiológico, clínico, paraclínico y desenlace de los pacientes con infección por SARS-CoV-2.
- Identificar cuál grupo etario es el más afectado por la infección por SARS-CoV-2.
- Determinar factores predictores de severidad en pacientes con COVID 19.
- Describir el manejo farmacológico utilizado en los pacientes incluidos en el estudio.
- Determinar si existe una relación entre los resultados de los estudios paraclínicos y la severidad de la enfermedad.
- Caracterizar factores predictores de enfermedad en los pacientes incluidos en este estudio.

Material y métodos

Tipo de estudio:

Estudio observacional.

Diseño del estudio:

Diseño de cohorte retrospectiva

Población de estudio:

En el presente estudio se incluyen los pacientes hospitalizados en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua en el periodo comprendido entre marzo del 2020 a diciembre del 2022 con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2.

Criterios de selección

Criterios de inclusión:

1. Pacientes hospitalizados en el Hospital Infantil en los periodos antes mencionados.
2. Contar con al menos una prueba positiva para infección por SARS-CoV-2 incluyendo PCR, prueba de antígeno o anticuerpos.
3. Edad entre 0 a 17 años.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes hospitalizados fuera del periodo de tiempo previamente mencionado.
2. Pacientes sin prueba confirmatoria.
3. Pacientes a los que no se les haya realizado ningún examen de laboratorio.
4. Pacientes mayores de 17 años.

Criterios de eliminación:

Circunstancias que no permitan realizar la relación entre la presencia de comorbilidades y la severidad asociada a COVID-19.

Lugar de realización:

Se realizará en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua, integrándose al estudio los pacientes hospitalizados en las áreas de terapia intensiva pediátrica, terapia intensiva neonatal, piso de lactantes, piso de preescolares y piso de neumología pediátrica.

Tamaño de la muestra:

- Nivel de confianza 95%
- Poder de la prueba 80%
- Relación de expuestos a no expuestos 1:1
- Frecuencia esperada de severidad en el grupo sin comorbilidades es de 2%
- Frecuencia esperada de severidad en el grupo con comorbilidades es del 30%
- Tamaño mínimo de muestra: 66 pacientes.

Operacionalización de las variables del estudio:

Variables dependientes

Variable	Definición operacional	Tipo	Escala de medición	Indicador
Ingreso a terapia intensiva	Necesidad de hospitalización en la unidad de cuidados intensivos pediátricos o neonatales.	Cualitativa	Nominal	1. Sí 2. No

Uso de apoyo aminérgico	Uso de fármacos vasopresores e inotrópicos.	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
Ventilación mecánica	Procedimiento mediante el cual se mantiene la respiración de manera artificial mediante un ventilador mecánico.	Cualitativa	Nominal	1. Sí 2. No
Mortalidad	Es el término de la vida como consecuencia de la imposibilidad del organismo de mantener la homeostasis del organismo.	Cualitativa	Nominal	1. Sí 2. No

Variable independiente

Variable	Definición operacional	Tipo	Escala de medición	Indicador
Presencia de comorbilidades	Diversas enfermedades que acompañan a la enfermedad principal que aqueja	Cualitativa	Nominal	1. Ninguna 2. Cardiopatía 3. Neumopatía 4. Enfermedad gastrointestinal

	al paciente, pudiendo alterar el curso de la enfermedad principal. ²⁹			<ul style="list-style-type: none"> 5. Enfermedad renal 6. Enfermedad neurológica 7. Enfermedad oncológica 8. Enfermedad metabólica 9. Enfermedad autoinmunitaria 10. Inmunodeficiencia primaria 11. Desnutrición 12. Obesidad 13. Prematuridad
Cardiopatía	Presencia de enfermedad cardíaca, congénita o adquirida.	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> 1. Sí 2. No
Neumopatía	Presencia de enfermedad pulmonar crónica, incluyendo dentro de este grupo la presencia de asma y displasia broncopulmonar.	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> 1. Sí 2. No
Enfermedad gastrointestinal crónica	Presencia de enfermedad gastrointestinal crónica con requerimiento de manejo médico.	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> 1. Sí 2. No
Enfermedad renal	Presencia de enfermedad renal crónica, la cual puede presentarse con elevación de	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> 1. Sí 2. No

	los niveles de creatinina o de los azoados.			
Enfermedad neurológica	Presencia de enfermedad neurológica.	Cualitativa	Nominal	1. Sí 2. No
Enfermedad oncológica	Presencia de enfermedad oncológica, tumores sólidos o hematológicos.	Cualitativa	Nominal	1. Sí 2. No
Enfermedad metabólica	Presencia de enfermedad metabólica, incluyéndose la presencia de enfermedades endocrinológicas.	Cualitativa	Nominal	1. Sí 2. No
Enfermedad autoinmunitaria	Presencia de enfermedad autoinmune.	Cualitativa	Nominal	1. Sí 2. No
Inmunodeficiencia primaria	Presencia de trastornos de la inmunidad	Cualitativa	Nominal	1. Sí 2. No
Desnutrición	Presencia de desnutrición.	Cualitativa	Nominal	1. Sí 2. No
Obesidad	Presencia de obesidad, definida como IMC >30	Cualitativa	Nominal	1. Sí 2. No
Prematuridad	Antecedente de edad gestacional inferior a las 37 semanas de gestación.	Cualitativa	Nominal	1. Sí 2. No

Terceras variables (Universales)

Variable	Definición operacional	Tipo	Escala de medición	Indicador
Edad	Tiempo medido en meses que ha vivido la persona desde su nacimiento.	Cuantitativa	Discreta	Valor libre
Sexo	Características tanto fisiológicas como biológicas que definen a una persona como hombre o mujer.	Cualitativa	Nominal	1. Hombre 2. Mujer
Peso	Se realiza su medición en kilogramos.	Cuantitativa	Continua	Valor libre
Talla	Altura de una persona. Es medida en metros.	Cuantitativa	Continua	Valor libre
Fiebre	Temperatura registrada mayor a 38°C	Cualitativa	Nominal	1. Sí 2. No
Tos	Es un mecanismo que permite movilizar secreciones, cuerpos extraños y eliminar irritantes del tracto respiratorio.	Cualitativa	Nominal	1. Sí 2. No
Odinofagia	Dolor que se presenta al deglutir alimentos sólidos o líquidos, o incluso la saliva.	Cualitativa	Nominal	1. Sí 2. No
Hiposmia/ anosmia	Reducción parcial o total incapacidad para identificar olores.	Cualitativa	Nominal	1. Sí 2. No
Congestión nasal	Acúmulo de mucosidad y dificultad respiratoria asociada a dilatación e inflamación de los vasos sanguíneos, provocando inflamación y	Cualitativa	Nominal	1. Sí 2. No

	estrechamiento de los conductos nasales.			
Cefalea	Dolor de cabeza	Cualitativa	Nominal	1. Sí 2. No
Irritabilidad	Llanto inconsolable	Cualitativa	Nominal	1. Sí 2. No
Crisis convulsivas	Contracciones musculares que se producen de manera involuntaria como consecuencia de descargas eléctricas anormales en neuronas cerebrales. Pueden ser parciales (afectando a una parte del cuerpo) o generalizadas, con una afectación cerebral total.	Cualitativa	Nominal	1. Sí 2. No
Mialgias	Dolor muscular	Cualitativa	Nominal	1. Sí 2. No
Artralgias	Dolor articular	Cualitativa	Nominal	1. Sí 2. No
Dolor abdominal	Dolor localizado a nivel del abdomen.	Cualitativa	Nominal	1. Sí 2. No
Vómito	Expulsión forzada de contenido estomacal producida por una contracción involuntaria de los músculos abdominales.	Cualitativa	Nominal	1. Sí 2. No
Diarrea	Deposiciones disminuidas en consistencia o en mayor cantidad.	Cualitativa	Nominal	1. Sí 2. No
Dificultad respiratoria	Uso de músculos accesorios durante la respiración.	Cualitativa	Nominal	1. Sí 2. No
Desaturación	Saturación de oxígeno <90%	Cualitativa	Nominal	1. Sí 2. No

Hipotensión	Presión arterial que se encuentra por debajo del percentil 5 para la edad.	Cualitativa	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sí 2. No
Alteración del estado de conciencia	Deterioro del estado de conciencia evidenciado por disminución del puntaje en la escala de coma de Glasgow o presencia de somnolencia excesiva.	Cualitativa	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sí 2. No
Manifestaciones cutáneas	Presencia de exantema, descamación o lívido reticularis.	Cualitativa	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sí 2. No
Prueba realizada	Prueba confirmatoria para el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2, incluida PCR, prueba de antígeno o prueba serológica.	Cualitativa	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. PCR 2. Prueba serológica 3. Prueba de antígeno
Radiografía de tórax	Prueba en la que se adquiere una imagen del tórax del paciente mediante la emisión de rayos X.	Cualitativa	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si se realizó 2. No se realizó
Tomografía de tórax	Técnica radiográfica que permite obtener imágenes de una sección o un plano de un órgano. En este caso, enfocada a estructuras situadas en el tórax.	Cualitativa	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sí se realizó 2. No se realizó
Ecocardiograma	Prueba diagnóstica mediante la cual se obtiene información mediante ondas sonoras de alta frecuencia acerca de la forma, el tamaño y la fuerza del corazón, así	Cualitativa	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si se realizó 2. No se realizó

	como alteraciones en el grosor de sus paredes, en el funcionamiento de sus válvulas, malformaciones y alteraciones de los grandes vasos.			
Recuento de leucocitos	Recuento absoluto de leucocitos en sangre	Cuantitativa	Discreta	Valor libre
Recuento de neutrófilos	Recuento absoluto de neutrófilos en sangre	Cuantitativa	Discreta	Valor libre
Recuento de linfocitos	Recuento absoluto de linfocitos en sangre	Cuantitativa	Discreta	Valor libre
Recuento de eosinófilos	Recuento absoluto de eosinófilos en sangre	Cuantitativa	Discreta	Valor libre
Recuento de monocitos	Recuento absoluto de monocitos en sangre	Cuantitativa	Discreta	Valor libre
Hemoglobina	Nivel de hemoglobina en sangre	Cuantitativa	Discreta	Valor libre
Hematocrito	Nivel de hematocrito en sangre	Cuantitativa	Discreta	Valor libre
Plaquetas	Recuento absoluto de plaquetas en sangre	Cuantitativa	Discreta	Valor libre
Proteína C reactiva	Nivel absoluto de proteína C reactiva en sangre	Cuantitativa	Discreta	Valor libre
Deshidrogenasa láctica	Nivel absoluto de deshidrogenasa láctica en sangre	Cuantitativa	Discreta	Valor libre
Bilirrubina total	Nivel absoluto de bilirrubina total en sangre	Cuantitativa	Discreta	Valor libre
Bilirrubina directa	Nivel absoluto de bilirrubina directa en sangre	Cuantitativa	Discreta	Valor libre
Bilirrubina indirecta	Nivel absoluto de bilirrubina indirecta en sangre	Cuantitativa	Discreta	Valor libre
Aspartato aminotransferasa	Nivel absoluto de aspartato	Cuantitativa	Discreta	Valor libre

	aminotransferasa en sangre			
Alanino aminotransferasa	Nivel absoluto de alanino aminotransferasa en sangre	Cuantitativa	Discreta	Valor libre
Nitrógeno ureico en sangre	Nivel absoluto de nitrógeno ureico en sangre	Cuantitativa	Discreta	Valor libre
Creatinina	Nivel absoluto de creatinina en sangre	Cuantitativa	Discreta	Valor libre
Creatincinasa	Nivel absoluto de creatincinasa en sangre	Cuantitativa	Discreta	Valor libre
Dímero D	Nivel absoluto de dímero D en sangre	Cuantitativa	Discreta	Valor libre
Fibrinógeno	Nivel absoluto de fibrinógeno en sangre	Cuantitativa	Discreta	Valor libre
Ferritina	Nivel absoluto de ferritina en sangre	Cuantitativa	Discreta	Valor libre
Tiempo de protrombina	Nivel absoluto de tiempo de protrombina en sangre	Cuantitativa	Discreta	Valor libre
Tiempo de tromboplastina	Nivel absoluto de tiempo de tromboplastina en sangre	Cuantitativa	Discreta	Valor libre
INR	Nivel de INR en sangre	Cuantitativa	Discreta	Valor libre
Oxigenoterapia	Administración de oxígeno suplementario (puntas nasales, mascarilla simple, mascarilla con reservorio, CPAP, uso de ventilación mecánica)	Cualitativa	Nominal	1. Sí 2. No
Uso de antibiótico	Utilización de fármacos antimicrobianos	Cualitativa	Nominal	1. Sí 2. No
Antibiótico empleado	Antibiótico o combinación de antibióticos que se emplearon al ingreso hospitalario.	Cualitativa	Nominal	1. Cefalosporina de tercera generación 2. Cefalosporina de tercera

				generación + metronidazol 3. Cefalosporina de tercera generación + vancomicina 4. Cefalosporina de tercera generación + Clindamicina 5. Cefalosporina de tercera generación + aminoglucósid o 6. Cefalosporina de tercera generación + macrólido 7. Cefalosporina de cuarta generación 8. Cefalosporina de cuarta generación + vancomicina 9. Cefalosporina de cuarta generación + aminoglucósid o 10. Carbapenémic o + vancomicina 11. Carbapenémic o + metronidazol
--	--	--	--	---

				12. Carbapenémic o + aminoglucósid o 13. Piperacilina/ tazobactam + vancomicina 14. Clindamicina 15. Doxiciclina 16. Macrólido 17. Cefalosporina de tercera generación + aminoglucósid o + metronidazol 18. Piperacilina/ tazobactam + amikacina 19. Metronidazol + amikacina 20. No utilizó
Uso de esteroide	Uso de medicamentos esteroideos	Cualitativa	Nominal	1. Sí 2. No
Uso de antiagregante	Uso de fármacos antiagregantes	Cualitativa	Nominal	1. Sí 2. No
Uso de derivados de la heparina	Uso de medicamentos derivados de la heparina	Cualitativa	Nominal	1. Sí 2. No
Desenlace	Egreso a domicilio o defunción.	Cualitativa	Nominal	1. Egreso a domicilio 2. Muerte
Días de estancia hospitalaria	Duración en días de la hospitalización del paciente	Cuantitativa	Discreta	Valor libre
Días de estancia en terapia intensiva	Duración en días de la estancia del paciente en la unidad de terapia	Cuantitativa	Discreta	Valor libre

	intensiva pediátrica o neonatal			
--	---------------------------------	--	--	--

Instrumento para recolectar la información:

Se realizará un documento en Excel en donde se colocará en una tabla las diferentes variables asociadas a la investigación y se irá agregando la información obtenida. Las variables incluidas en el estudio son: edad, sexo, peso, talla, presencia de comorbilidades (cardiopatías, neumopatías, enfermedad gastrointestinal, enfermedad renal, enfermedad neurológica, enfermedad oncológica, enfermedad metabólica, enfermedad autoinmunitaria, inmunodeficiencia primaria, desnutrición, obesidad), presencia de síntomas (fiebre, tos, malestar general, odinofagia, hiposmia/anosmia, congestión nasal, cefalea, mialgias, artralgias, dolor abdominal, vómito, diarrea, crisis convulsivas, desaturación, hipotensión, dificultad respiratoria, alteración del estado de conciencia y manifestaciones cutáneas), prueba realizada (PCR, antígeno, anticuerpos), realización de radiografía de tórax, tomografía de tórax y ecocardiograma, resultados de exámenes de laboratorio (leucocitos, neutrófilos, linfocitos, eosinófilos, monocitos, hemoglobina, hematocrito, plaquetas, proteína C reactiva, deshidrogenasa láctica, bilirrubina total, bilirrubina indirecta, bilirrubina directa, creatinina, BUN, dímero D, fibrinógeno, ferritina), oxigenoterapia, uso de antibióticos, uso de esteroide, uso de antiagregantes, uso de derivados de la heparina, desenlace (egreso a domicilio o muerte), días de estancia hospitalaria, días de estancia en terapia intensiva, uso de apoyo aminérgico, requerimiento de ventilación mecánica.

Análisis estadístico

1. Análisis univariado: Medida de tendencia central y dispersión de las variables continuas. Se va a obtener también frecuencias simples y relativas de las variables nominales y categóricas.

2. Análisis bivariado: Se medirá la asociación de la variable dependiente y la independiente a través de riesgo relativo e intervalos de confianza al 95%, con obtención de chi cuadrada a una significancia del 0.05. Se utilizará la prueba T-student para muestras independientes para comparar grupos de variables continuas.
3. Análisis estratificado y análisis, para obtener riesgos de mortalidad en función de las variables independiente y las terceras variables.

Metodología operacional:

Bajo un estudio de cohorte retrospectiva se incluirá a todos los pacientes que se hayan hospitalizado en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua en el periodo comprendido entre marzo del 2020 a diciembre del 2022 con diagnóstico de COVID-19 al contar con al menos una prueba confirmatoria, ya sea prueba de RT-PCR, prueba de antígeno o anticuerpos. Se obtuvo la información de los pacientes al revisar las notas contenidas en su expediente clínico electrónico, desde donde se obtuvo información acerca del curso clínico de los pacientes, duración de la sintomatología y síntomas presentados, duración de la hospitalización, necesidad de terapia intensiva, ventilación mecánica, uso de fármacos vasoactivos, estudios de laboratorio y gabinete y desenlace (ya sea egreso a domicilio o defunción del paciente).

Recursos

Humanos:

- Director de tesis: Dra. Maribel Baquera Arteaga (Médico adscrito de Infectología pediátrica).
- Asesores de Tesis: M.C. Dr. Martín Cisneros Castolo
- Presentador de tesis: Dra. Verónica Elena González Muriel
- Personal del área de estadística.
- Personal del área de epidemiología.

Físicos:

- Expediente electrónico
- Equipo de cómputo.
- Programa SPSS
- Microsoft Office

Financiamiento:

Insumo	Cantidad	Costo total
Computadora	1	\$10,000
Impresora	1	\$1,000
Impresiones	1	\$500
Prueba de PCR para SARS-CoV-2	100	Costo unitario \$2000 Costo total: 200,000
Prueba de antígeno para SARS-CoV-2	100	Costo unitario: \$350 Costo total: \$35,000
Anticuerpos Sars-CoV-2	50	Costo unitario: \$250 Costo total: \$12,500
Biometría hemática	100	Costo unitario: \$100 Costo total:\$10,000
Química sanguínea	100	Costo unitario: \$300 Costo total: \$30,000
Pruebas de funcionamiento hepático	100	Costo unitario: \$500 Costo total:\$50,000
Electrolitos séricos	100	Costo unitario: \$400 Costo total: \$40,000
Tiempos de coagulación	100	Costo unitario: \$200 Costo total: \$20,000
Dímero D	100	Costo unitario: \$850 Costo total:\$85,000

Costo total aproximado: \$494,000

Fondos del laboratorio regional de salud pública, del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua y propios del autor. Sin ocasionar gasto adicional a la atención habitual.

Consideraciones éticas

El presente protocolo es un estudio de cohorte retrospectivo que incluye como población de estudio a pacientes pediátricos ingresados al Hospital Infantil de Especialidades con diagnóstico de COVID-19. La participación en el estudio es opcional y se pedirá la autorización para participar en el proyecto a los padres o tutores de nuestra población; es importante destacar que dada la naturaleza retrospectiva del estudio, no se influirá en el tratamiento que recibe el paciente ni se solicitarán exámenes de laboratorio extras a lo realizado durante la hospitalización. También se les hará saber que pueden retirarse del estudio en cualquier momento si así lo desean, sin tener ningún tipo de repercusión.

Se obtendrá la información directamente del expediente clínico del paciente, señalando a los padres y tutores que no se divulgará información personal del paciente. La información obtenida es de carácter confidencial, por lo que será resguardada por el investigador y en el protocolo se omitirán los datos personales o cualquier dato que pudiera vincular al paciente.

Se someterá el protocolo al comité de Ética e Investigación del Hospital Infantil de Especialidades, con la finalidad de que sea revisado y autorizado para su realización. Se acatarán las correcciones pertinentes.

Este trabajo se apega a lo señalado en la Declaración de Helsinki del año 2020 y lo estipulado en la Ley General de Salud en materia de investigación. Se considera que esta investigación es una investigación sin riesgo, dado que el carácter de ésta es meramente observacional, sin tener ningún tipo de involucro con la evolución clínica del paciente ni con la terapéutica que se emplea con el mismo.

Esta investigación no cuenta con conflicto de intereses. No se agrega ningún costo a la hospitalización del paciente ni se obtiene ningún tipo de remuneración económica al realizar este trabajo.

Cronograma de actividades:

	dic-21	ene-22	feb-22	mar-22	abr-22	may-22	jun-22	jul-22	ago-22	sep-22	oct-22	nov-22	dic-22	ene-23
Elección de tema a investigar	■													
Elaboración de marco teórico		■	■	■	■	■	■							
Definir objetivo principal y objetivos		■	■	■	■	■	■							
Redactar justificación, planteamiento del problema								■						
Definir material y métodos y variables del									■					
Definir plan de análisis estadístico										■				
Recolección de la muestra	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
Análisis de la muestra y escrito final													■	■

Resultados

En el presente estudio, se incluyeron un total de 115 pacientes con diagnóstico de COVID-19 que ameritaron hospitalización en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua. De los niños incluidos, el 60.87% correspondió a hombres (70 pacientes), mientras que el 39.13% (45 pacientes) eran mujeres (fig.2). La media de edad de los pacientes que cursaron con dicho diagnóstico fue de 57 meses, es decir, 4.7 años aproximadamente (fig. 1). El paciente más pequeño incluido en el estudio fue un recién nacido de 15 días de vida, mientras que el paciente de mayor edad tenía 17 años. Llama la atención que a menor edad es mayor el número de casos de pacientes con diagnóstico de COVID-19 que ameritan hospitalización.

Fig. 1 Distribución bajo la curva de Gauss de edad en meses de niños hospitalizados en el HIECH con diagnóstico confirmado de COVID-19 del 2020 al 2022

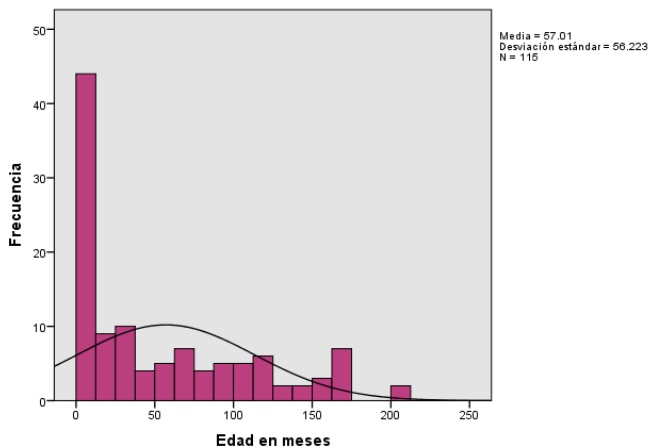
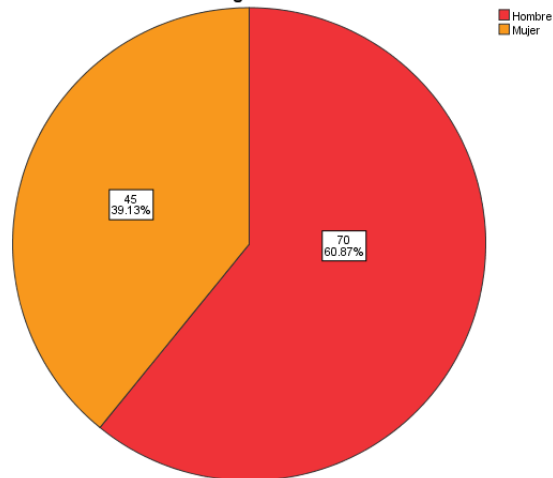
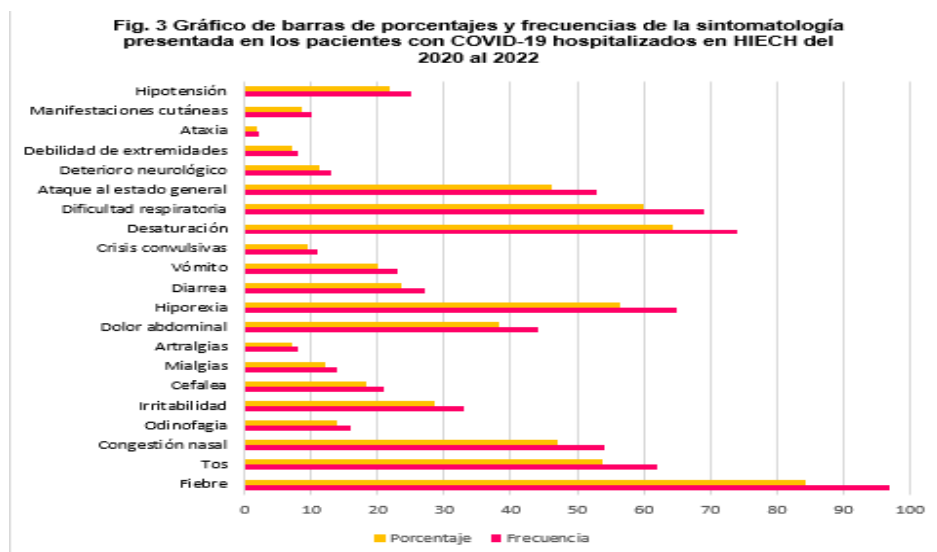


Fig. 2 Gráfica de pastel de distribución por sexo de pacientes ingresados en el HIECH con diagnóstico de COVID-19 del 2020 al 2022

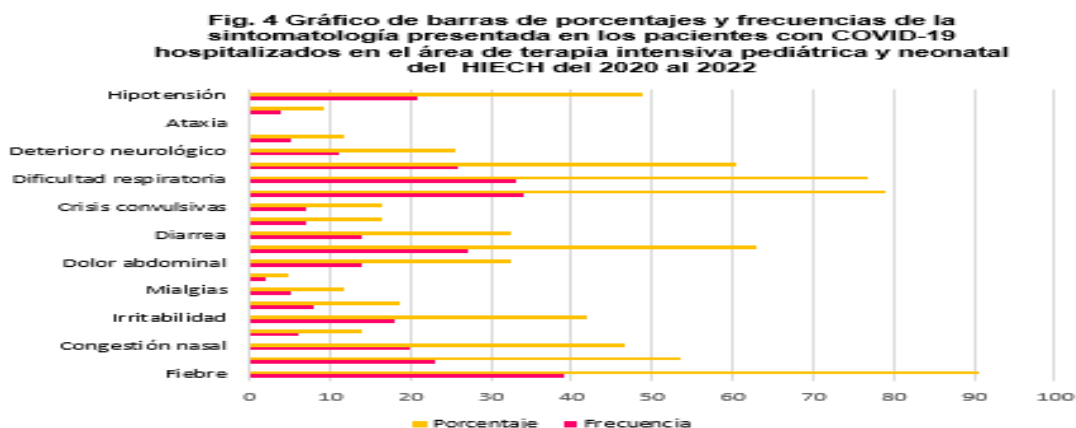


De los pacientes ingresados, 43 pacientes ingresaron al área de terapia intensiva (37.4%), siendo 28 hombres (40% del total de los hombres incluidos en el estudio) y 15 mujeres (33.3% del total de las mujeres incluidas en el estudio). La duración media de estancia hospitalaria fue de 16 días. De los pacientes ingresados al área de terapia intensiva, la media de estancia hospitalaria fue de 27 días en total y 14 días en el área de terapia intensiva, representando el 51.8%.

La duración promedio de los síntomas previo a que los pacientes ingresaran a nuestra unidad hospitalaria fue de 4 días. Cabe destacar que 7 pacientes presentaron sintomatología posterior a su ingreso hospitalario. Los principales síntomas que se presentaron en los pacientes estudiados fueron: fiebre (84.7%), desaturación (64.3%), dificultad respiratoria (60%), hiporexia (56.5%) y tos (53.9%), tal como se aprecia en la figura 3.



En el caso de los pacientes ingresados en el área de terapia intensiva, los síntomas más frecuentes fueron los siguientes: fiebre (90.7%), desaturación (79.1%), dificultad respiratoria (76.7%), hiporexia (62.8%) y ataque al estado general (60.5%), tal como se muestra en la figura 4.



Además, se encontró que 5 pacientes cursaron con diagnóstico de apendicitis aguda y 4 pacientes ingresaron asintomáticos por fracturas.

Para realizar el diagnóstico de COVID-19 se contó con tres pruebas diferentes: prueba de PCR, prueba de antígeno y prueba de anticuerpos. De los 115 pacientes estudiados, el 100% contó con prueba de PCR positiva para infección por SARS-CoV-2. Se tomó prueba de antígeno a 79 de los 115, representando el 68.7% de la población estudiada. De éstos pacientes, 51 presentaron prueba positiva (64.5%), con un valor de p de 0.000, siendo estadísticamente significativo. En cuanto a prueba de anticuerpos, únicamente se realizó en 4 pacientes, representando el 3.5%, y de éstas, el 75% tuvo resultado positivo, con un valor de p de 0.000, siendo estadísticamente significativo.

Tabla 1. Análisis bivariado para presencia de comorbilidades en pacientes hospitalizados en la unidad de terapia intensiva pediátrica y neonatal con diagnóstico de COVID-19 en el periodo de marzo del 2020 a diciembre del 2022

Variables	Estancia en terapia intensiva n° (%)		RR	IC 95%	*p
	Sí	No			
Sexo:					
Hombre	28 (40)	42 (60)	1.2	0.72 – 1.98	0.47
Mujer	15 (33.3)	30 (66.7)			
Presencia de comorbilidades:					
Sí	22 (40.7)	32 (49.3)	1.18	0.73 – 1.89	0.48
No	21 (34.4)	40 (65.6)			
Cardiopatía:					
Sí	3 (42.9)	4 (57.1)	1.15	0.47 – 2.81	0.75
No	40 (37)	68 (63)			
Neumopatía:					
Sí	3 (25)	9 (75)	0.64	0.23 – 1.76	0.34
No	40 (38.8)	63 (61.2)			
Enfermedad renal:					
Sí	2 (50)	2 (50)	1.35	0.49 – 3.71	0.59
No					

	41 (36.9)	70 (63.1)			
Enfermedad neurológica:					
Sí	3 (37.5)	5 (62.5)	1.003	0.39 – 2.53	0.99
No	40 (37.4)	67 (62.6)			
Enfermedad oncológica:					
Sí	2 (20)	8 (80)	0.51	0.14 – 1.81	0.23
No	41 (39)	64 (61)			
Enfermedad metabólica:					
Sí	1 (50)	1 (50)	1.34	0.33 – 5.49	0.71
No	42 (37.2)	71 (62.8)			
Inmunodeficiencia primaria:					
Sí	0 (0)	1 (100)	1.6	1.39 – 1.85	0.6
No	43 (37.7)	71 (62.3)			
Desnutrición:					
Sí	11 (68.8)	5 (31.3)	2.12	1.37 – 3.29	.005
No	32 (32.3)	67 (67.7)			
Obesidad:					
Sí	0 (0)	2 (100)	1.61	1.39 – 1.86	0.27
No	43 (37.4)	70 (61.9)			
Prematuridad:					
Sí	5 (50)	5 (50)	1.38	0.7 – 2.69	0.38
No	38 (36.2)	67 (63.8)			

RR: Riesgo relativo. IC_{95%}: Intervalo de confianza al 95%. *p: Chi cuadrada para proporciones.

En este estudio se incluyeron 70 hombres y 45 mujeres, de los cuales 28 hombres (40%) y 15 mujeres (33.3%) ameritaron hospitalización en área de terapia intensiva, lo que condiciona que los hombres presentan un riesgo relativo de ingreso a dicha área 1.2 veces mayor con respecto a las mujeres, con un IC₉₅ 0.72 – 1.98 y una p de 0.47.

Se encontraron comorbilidades en 54 pacientes, representando el 47% del total de pacientes incluidos en el estudio, de los cuales 22 (40.7%) ingresaron al

área de terapia intensiva, teniendo un riesgo relativo de 1.18 a comparación de la población sin presencia de comorbilidades, con un IC₉₅ 0.73 – 1.89 y una p de 0.48.

De los 115 pacientes estudiados, 7 presentaban algún tipo de cardiopatía de base y de éstos el 42.9% (4 pacientes) ameritó el ingreso al área de terapia intensiva, presentando un riesgo relativo 1.15 veces mayor con respecto a los pacientes sin cardiopatía, con un IC₉₅ 0.47 – 2.81 y una p de 0.75. En el caso de los pacientes con enfermedad pulmonar crónica se encontraron 12 pacientes de los cuales 3 (25%) ingresaron al área de terapia intensiva, representando un riesgo relativo 0.6 veces mayor con respecto a los pacientes sin enfermedad pulmonar de ingreso a dicha área, con un IC₉₅ 0.23 – 1.76 y una p de 0.34. No se encontraron pacientes que cursaran con diagnóstico de enfermedad gastrointestinal crónica y COVID-19 en la población estudiada. 4 de los 115 pacientes presentaron enfermedad renal crónica, de los cuales 2 (50%) ingresaron al área de terapia intensiva, condicionando un riesgo relativo 1.35 veces mayor con respecto a los pacientes sin dicha comorbilidad, con un IC₉₅ 0.49 – 3.71 y una p de 0.59. Se registraron 10 pacientes con enfermedad oncológica, de los cuales 2 (20%) ingresaron a terapia intensiva, encontrándose un riesgo relativo de 0.5 con un IC₉₅ 0.14 – 1.81 y una p de 0.23. En el caso de enfermedades metabólicas y asociación con COVID-19 se encontraron 2 pacientes, de los cuales 1 (50%) ingresó a terapia intensiva, con un riesgo relativo de 1.34 con un IC₉₅ 0.33 – 5.49 y una p de 0.71. En el caso de inmunodeficiencia primaria y asociación con COVID-19, únicamente se encontró a un paciente, el cual no requirió de estancia en el área de terapia intensiva. De los 115 pacientes incluidos en el estudio se encontró que 16 presentaban desnutrición y, de éstos, 11 (68.8%) ingresaron a terapia intensiva, condicionando un riesgo relativo dos veces mayor con respecto a la población sin desnutrición, con un IC₉₅ 1.37 – 3.29 y una p de .005, siendo estadísticamente significativo. En cuanto a obesidad, sólo se identificaron a dos pacientes y ninguno ingresó al área de terapia intensiva. En cuanto a prematuridad, se encontraron 10 pacientes de los cuales 5 (50%) ingresaron a terapia intensiva, condicionando un riesgo relativo de 1.38 con un IC₉₅ 0.7 – 2.69 y una p de 0.38.

Tabla 2. Comparativa de resultados de exámenes de laboratorio entre pacientes con diagnóstico de COVID-19 con ingreso al área de terapia intensiva pediátrica y neonatal y pacientes que no ameritaron ingreso a dichas unidades.

	Terapia Intensiva	No terapia intensiva	*p
	Media (DE)	Media (DE)	
Leucocitos	11039 (6681)	8764 (5470)	0.050
Neutrófilos	7314 (4781)	5946(4614)	0.132
Linfocitos	2597 (2632)	1881 (1531)	0.067
Eosinófilos	125 (354)	139 (444)	0.862
Monocitos	490 (435)	460 (376)	0.696
Hemoglobina	10.8 (2.28)	12.2 (1.92)	0.005
Hematocrito	33.6 (6.81)	37.3 (5.74)	0.002
Plaquetas	289395 (187200)	312847 (146952)	0.457
Proteína C reactiva	45 (32.6)	35 (32.7)	0.141
Deshidrogenasa láctica	555 (493)	443 (636)	0.389
AST	92 (108)	54 (53)	0.043
ALT	54 (76)	43 (58)	0.456
Bilirrubina total	1 (1.59)	0.6 (1.04)	0.152
Bilirrubina directa	0.55 (0.9)	0.42 (0.96)	0.511
Bilirrubina indirecta	0.46 (1.16)	0.19 (0.25)	0.124
Albúmina	3.12 (0.86)	4 (0.88)	0.000
Creatinina	0.7 (1.5)	0.4 (0.7)	0.358
BUN	19.6 (31.8)	12.6 (7.8)	0.144
CPK	242 (310)	73 (82)	0.008
Dímero D	3 (3.9)	1.3 (2.2)	0.062
TP	17 (5.39)	34 (11.5)	0.051
TPT	34.3 (11.5)	31.3 (7)	0.179
INR	1.23 (0.45)	1.08 (0.15)	0.065
Sodio	137 (11.8)	134 (18.8)	0.358
Potasio	4.2 (1.1)	4.4 (0.88)	0.338

* Prueba t de student para muestras independientes; AST: Aspartato aminotransferasa; ALT: Alanino aminotransferasa; BUN: Nitrógeno ureico en sangre; CPK: Creatinfosfoquinasa; TP: Tiempo de protrombina; TPT: Tiempo parcial de tromboplastina; INR: Ratio Internacional Normalizada.

Al realizar la comparación de los resultados de exámenes de laboratorio, se encontró que los pacientes ingresados al área de terapia intensiva presentan cifras de leucocitos más elevadas con una media de 11039 leucocitos totales y una p de 0.05. En el caso de los linfocitos, se identificó que los pacientes ingresados a terapia intensiva presentaron niveles más altos con una media de 2597 linfocitos absolutos con un valor de p de 0.06. En cuanto al valor de hemoglobina, se encontró que los pacientes ingresados a terapia intensiva presentaron un nivel inferior de hemoglobina con respecto a aquellos que no ingresaron a la unidad, con una media

de 10.8 y una p de 0.000. Lo mismo se identificó con respecto al hematocrito, encontrándose un valor inferior en los pacientes ingresados a terapia intensiva a comparación de aquellos que no ingresaron, con una media de 33.6 y un valor de p de 0.002. En cuanto a los niveles de aspartato aminotransferasa, se encontró que los pacientes ingresados a terapia intensiva presentan valores más elevados con respecto a aquellos que no ingresaron a la unidad con una media de 92 y un valor de p de 0.043. En cuanto a los niveles de albúmina se encontró que los pacientes ingresados a terapia intensiva presentan valores inferiores con respecto a aquellos que no ingresan a dicha unidad, con una media de 3.12 y un valor de p de 0.000. Se encontró que los pacientes ingresados a terapia tenían un valor de creatinfosfoquinasa más alto con una media de 242 y un valor de p de 0.008. También se apreció que el valor de dímero D es mayor en los pacientes que ingresan a terapia, con una media de 3 y un valor de p de 0.062. En cuanto a las pruebas de coagulación, se encontró un tiempo de protrombina más corto y un INR mayor, con una media de 17 y 1.23 respectivamente y un valor de p de 0.05 y 0.065 respectivamente. En cuanto al resto de valores analizados, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa.

De los 115 pacientes ingresados en el estudio, se encontró que 16 pacientes fallecieron, lo cual representa el 13.95%, tal como se aprecia en la figura 5. Llama la atención que el grupo de pacientes de hasta un año representaron el 50% de las muertes, con un total de 8 pacientes finados. Le sigue el grupo de 6 a 12 años, donde se registraron 5 pacientes, representando el 31.2%. En el grupo de mayores de un año hasta 3 años, 3 a 6 años y mayores de 12 años, se encontró un paciente en cada uno, representando en cada grupo el 6.1%.

Fig. 5. Gráfico de pastel de frecuencia y porcentaje de pacientes vivos y finados con diagnóstico de COVID-19 ingresados en el HIECH en el periodo comprendido entre marzo del 2020 a diciembre del 2020

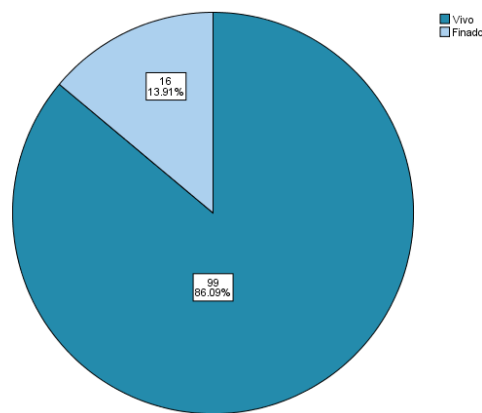


Tabla 3. Análisis bivariado para desenlace de pacientes con comorbilidades hospitalizados en la unidad de terapia intensiva pediátrica y neonatal con diagnóstico de COVID-19 en el periodo de marzo del 2020 a diciembre del 2022

Variables	Defunción n° (%)		RR	IC 95%	*p
	Sí	No			
Sexo:					
Hombre	10 (35.7)	18 (64.3)	1.34	0.50 – 3.55	0.36
Mujer	4 (26.7)	11 (73.3)			
Presencia de comorbilidades:					
Sí	9 (40.9)	13 (59.1)	1.71	0.68 – 4.29	0.23
No	5 (23.8)	16 (76.2)			
Cardiopatía:					
Sí	1 (33.3)	2 (66.7)	1.02	0.19 – 5.4	0.97
No	13 (32.5)	27 (67.5)			
Neumopatía:					
Sí	0 (0)	3 (100)	0.903	0.71 – 1.14	0.34
No	14 (35)	26 (65)			
Enfermedad renal:					
Sí	2 (100)	0 (0)	3.14	2.12 – 5.49	0.03
No	12 (29.3)	29 (70.7)			
Enfermedad neurológica:					
Sí	1 (33.3)	2 (66.7)	1.02	0.19 – 5.4	0.97
No	13 (32.5)	27 (67.5)			
Enfermedad oncológica:					
Sí	2 (100)	0 (0)	3.14	2.12 – 5.49	0.03
No	14 (35)	26 (65)			
Enfermedad metabólica:					
Sí	0 (0)	1 (100)	-	-	-
No	14 (33.3)	28 (66.7)			

Desnutrición:					
Sí	4 (36.4)	7 (63.6)	1.16	0.45 – 2.96	0.75
No	10 (31.3)	22 (68.8)			
Prematuridad:					
Sí	2 (40)	3 (60)	1.26	0.39 – 4.08	0.70
No	12 (31.6)	26 (68.4)			

RR: Riesgo relativo. IC_{95%}: Intervalo de confianza al 95%. *p: Chi cuadrada para proporciones.

De los 43 pacientes ingresados al área de terapia intensiva, fallecieron 14 pacientes, es decir, el 32.55%. De los 14 pacientes que murieron, 10 fueron hombres y 4 mujeres. Se encontró que los hombres que ingresan al área de terapia intensiva tienen 1.3 veces mayor riesgo de fallecer a comparación de las mujeres que ingresan a dicha área, con un IC_{95%} 0.5 – 3.55 y un valor de *p* de 0.36.

Se encontró que de los 22 pacientes que ingresaron al área de terapia intensiva con presencia de comorbilidades 9 pacientes fallecieron, representando el 40.9%. Se observó que dichos pacientes tienen 1.7 veces más riesgo de fallecer a comparación de aquellos que ingresan al área de terapia intensiva sin presencia de comorbilidades, con un IC_{95%} 0.68 – 4.29 y un valor de *p* de 0.23. Se ingresaron al área de terapia intensiva tres pacientes con presencia de cardiopatía, de los cuales uno falleció (33.3%), por lo que no se observa un aumento del riesgo relativo de fallecer si el paciente tiene cardiopatía o no, con un IC_{95%} 0.19 – 5.4 y un valor de *p* de 0.97. En cuanto a los pacientes con neumopatía crónica, se recibieron 3 pacientes en el área de terapia intensiva, de los cuales ninguno falleció, por lo que no existe un aumento del riesgo de fallecer a comparación del grupo de pacientes sin neumopatía que ingresan a la terapia intensiva. Ingresaron al área de terapia intensiva dos pacientes con enfermedad renal crónica, falleciendo ambos pacientes, lo que supone un riesgo relativo 3.1 veces mayor de fallecer a comparación de los pacientes que ingresan al área de terapia intensiva sin patología renal, con un IC_{95%} 2.12 – 5.49 y un valor de *p* de 0.03, resultando estadísticamente significativo. 3 de los 43 pacientes ingresados al área de terapia intensiva tenían diagnóstico de enfermedad neurológica. De éstos, 1 (33.3%) falleció, lo cual no incrementa el riesgo relativo de fallecer comparando el grupo de enfermedad neurológica e

ingreso a terapia intensiva y el grupo de pacientes sin enfermedad neurológica e ingreso al área de terapia intensiva, con un IC_{95%} 0.19 – 5.4 y un valor de p de 0.97. En cuanto a enfermedad oncológica, se encontró que los dos pacientes que ingresaron a la unidad de terapia intensiva fallecieron, lo que condiciona un riesgo relativo 3.1 veces mayor de fallecer a comparación de los pacientes sin enfermedad oncológica que ingresan al área de terapia intensiva, con un IC_{95%} 2.12 – 5.49 y un valor de p de 0.03, resultando estadísticamente significativo. Únicamente se encontró un paciente con enfermedad metabólica que no falleció, por lo que no se encontró un aumento del riesgo relativo de fallecer con la presencia de dicha enfermedad. En cuanto a desnutrición, 7 de los 43 pacientes que ingresaron al área de terapia intensiva la presentaron y de éstos, 4 fallecieron (36.4%), lo que condiciona un riesgo relativo 1.2 veces mayor de fallecer a comparación del grupo de pacientes ingresados al área sin presencia de desnutrición, con un IC_{95%} 0.45 – 2.96 y un valor de p de 0.75. Ingresaron 5 pacientes con antecedente de prematuridad al área de terapia intensiva, de los cuales 2 fallecieron (40%), lo que condiciona un riesgo relativo 1.2 veces mayor de fallecer en el grupo con prematuridad a comparación del grupo sin dicho antecedente e ingreso al área de terapia intensiva, con un IC_{95%} 0.39 – 4.08 y un valor de p de 0.70.

En la tabla 4 se muestran los resultados de exámenes de laboratorio comparando a los pacientes vivos y finados que ingresaron al área de terapia intensiva pediátrica y neonatal. Se aprecia que los pacientes finados presentan valores más altos de creatinina sérica con una media de 1.4 a comparación de los pacientes que no fallecieron que tenían una media de 0.4; se encontró un valor de p de 0.056 siendo un resultado estadísticamente significativo. En cuanto al resto de los resultados, no se encontraron hallazgos estadísticamente significativos.

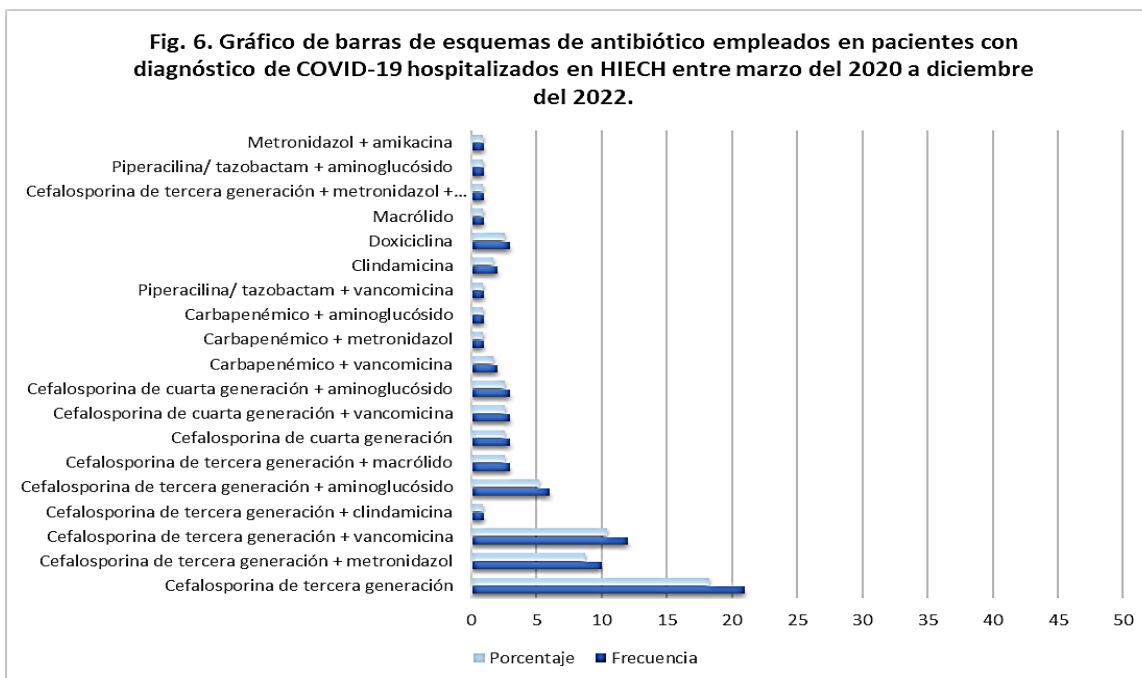
En cuanto al manejo que se proporcionó a los pacientes, se identificó que 82 pacientes, es decir, el 71.3%, requirió oxígeno suplementario. En cuanto al uso de antibiótico, se identificó que al ingreso hospitalario 76 pacientes recibieron antibioticoterapia (66.1%). De los antibióticos empleados, el grupo de las cefalosporinas de tercera generación fue el que se empleó con mayor frecuencia, ya que se utilizó en 53 de los 76 pacientes, representando el 69.7%

Tabla 4. Comparativa de resultados de exámenes de laboratorio entre pacientes vivos y finados con diagnóstico de COVID-19 que ameritaron ingreso al área de terapia intensiva pediátrica y neonatal entre marzo del 2020 y diciembre del 2022.

	Vivo	Finado	*p
	Media (DE)	Media (DE)	
Leucocitos	10648 (5546)	11849 (8771)	0.580
Neutrófilos	6637 (3049)	8716 (7121)	0.185
Linfocitos	2864 (2948)	2046 (1784)	0.346
Eosinófilos	88 (227)	203 (534)	0.323
Monocitos	533 (496)	401 (265)	0.359
Hemoglobina	11 (2.27)	10.5 (2.34)	0.520
Hematocrito	34.4 (6.68)	31.9 (6.99)	0.254
Plaquetas	296517 (188994)	274642 (189576)	0.724
Proteína C reactiva	48 (30)	39 (36)	0.879
Deshidrogenasa láctica	502 (354)	666 (708)	0.351
AST	78 (87)	119 (140)	0.274
ALT	41 (35)	80 (119)	0.139
Bilirrubina total	1 (1.68)	1 (1.48)	0.906
Bilirrubina directa	0.5 (0.75)	0.64 (1.16)	0.654
Bilirrubina indirecta	0.5 (1.4)	0.4 (0.25)	0.783
Albúmina	2.97 (0.78)	3.3 (0.98)	0.171
Creatinina	0.4 (0.21)	1.4 (2.7)	0.056
BUN	15.8 (15.4)	27.5 (51.6)	0.264
CPK	228 (223)	265 (434)	0.797
Dímero D	2.9 (4.28)	3.5 (3.19)	0.758
TP	16.3 (3.4)	18.3 (8)	0.309
TPT	33.6 (8.9)	35.6 (15.9)	0.633
INR	1.1 (0.3)	1.4 (0.7)	0.184
Sodio	137 (4.7)	138 (20)	0.833
Potasio	4.1 (1)	4.3 (1.4)	0.701

* Prueba t de student para muestras independientes; AST: Aspartato aminotransferasa; ALT: Alanino aminotransferasa; BUN: Nitrógeno ureico en sangre; CPK: Creatinfosfoquinasa; TP: Tiempo de protrombina; TPT: Tiempo parcial de tromboplastina; INR: Ratio Internacional Normalizada. DE: desviación estándar.

En el gráfico 6 se muestran los diferentes esquemas de antibioticoterapia que se emplearon al ingreso de los pacientes con diagnóstico de COVID-19. Como se mencionó anteriormente, la cefalosporina de tercera generación fue el grupo de antibiótico más empleado y en segundo lugar la combinación de este grupo con vancomicina.



Se utilizó esteroide en 77 de los 115 pacientes, es decir, en el 67% de los casos. Se usó antiagregante plaquetario en 6 pacientes (5.2% de los casos). El uso de derivados de la heparina se encontró en 9 casos (7.8%). 21 pacientes (18.3%) recibieron inmunoglobulina intravenosa.

Tabla 5. Análisis bivariado para uso de ventilación mecánica y fármacos vasoactivos en pacientes ingresados a la unidad de terapia intensiva pediátrica y neonatal con diagnóstico de COVID-19 en el periodo de marzo del 2020 a diciembre del 2022

Variables	Estancia en terapia intensiva n° (%)		RR	IC 95%	*p
	Sí	No			
Ventilación mecánica:					
Sí	32 (96.9)	1 (3.1)	7.22	4.15 – 12.5	0.000
No	11 (13.4)	71 (86.5)			
Uso de fármacos vasoactivos:					
Sí	29 (100)	0 (0)	6.07	3.7 – 9.8	0.000
No	14 (16.5)	71 (83.5)			

RR: Riesgo relativo. IC_{95%}: Intervalo de confianza al 95%. *p: Chi cuadrada para proporciones.

Se realizó un análisis bivariado para el uso de ventilación mecánica y fármacos vasoactivos en los pacientes ingresados en terapia intensiva contra los pacientes que no ingresan a dicha unidad. De los 115 pacientes incluidos en el estudio, 33 pacientes ameritaron ventilación mecánica y de los 43 pacientes ingresados a terapia intensiva, 32 requirieron ventilación mecánica, representando el 74.4%, lo que se asocia a un riesgo relativo 7 veces mayor de ingreso a terapia intensiva si se cuenta con necesidad de ventilación mecánica, con un IC_{95%} 4.15-12.5 y un valor de p de 0.000, siendo estadísticamente significativo. En cuanto a la necesidad de uso de fármacos vasoactivos se encontró que de los 43 pacientes ingresados a la unidad de terapia intensiva 29 requirieron el uso de éstos representando el 67.4%, lo que se asocia a un riesgo relativo 6 veces mayor de ingreso a terapia intensiva con respecto al grupo que no amerita su uso, con un IC_{95%} 3.7 – 9.8 y un valor de p de 0.000, siendo estadísticamente significativo.

Discusión

Gracias a la pandemia por COVID-19 ha sido necesario realizar múltiples estudios enfocados a determinar la naturaleza de la infección por SARS-CoV-2 estando la mayoría enfocados al paciente adulto, por lo que es de suma importancia realizar estudios dirigidos al paciente pediátrico. Éste es el primer protocolo de tesis que se realiza en el Hospital Infantil de Especialidades con respecto a COVID-19, lo cual permite resaltar de manera objetiva el comportamiento de la infección en nuestra población para así poder brindar una mejor atención a los pacientes con dicho padecimiento e implementar mejores medidas de prevención.

Se incluyeron 115 pacientes que estuvieron hospitalizados en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua en el periodo comprendido entre marzo del 2020 a diciembre del 2023. 60% de los pacientes incluidos en el estudio fueron varones y el 40% restante mujeres. En un metaanálisis realizado por Abate, B. et al, se buscó de manera intencionada la diferencia de prevalencia de COVID-19 entre hombres y mujeres encontrando que la mayoría de los casos se presentaron en hombres (55%) con respecto a mujeres (45%)⁴³, un resultado muy similar a lo que encontramos en nuestro estudio. Lo mismo se observó en un estudio italiano realizado por Fortunato, F. et al, destacando que la infección sintomática se presenta con mayor frecuencia en hombres y, además, éstos tienden a hospitalizarse con mayor frecuencia con respecto a las mujeres. En cuanto a la distribución por edad, los pacientes más pequeños incluidos en el estudio eran recién nacidos y el paciente de mayor edad tenía 17 años. Es notable que la mayoría de los casos se presentan a edades menores; de los 115 pacientes, 44 pacientes tenían 12 meses o menos al momento de su hospitalización, representando el 38%. La edad media de presentación fue de 4 años.

Se ha observado que las manifestaciones clínicas de los pacientes con COVID-19 son muy variables, existiendo desde casos asintomáticos hasta casos con síntomas severos que ponen en riesgo la vida del paciente. En general, se ha observado que los síntomas más comunes en pacientes menores de 9 años de edad son fiebre (46%), tos (37%), cefalea (15%), diarrea (14%) y odinofagia. En el caso

de los niños mayores de esta edad, los síntomas ya son más similares a los presentados por los adultos, siendo el principal la cefalea (42%), tos (41%), fiebre (35%), mialgias (30%), odinofagia (29%) y disnea (16%).¹⁴

En nuestra población la sintomatología más frecuente fue fiebre, encontrándose en el 84.7%, seguida de desaturación (64.3%), dificultad respiratoria (60%), hiporexia (56.5%) y tos (53.9%). En el caso de los pacientes que ameritaron ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales o pediátricos, los síntomas más frecuentes fueron fiebre (90.7%), desaturación (79.1%), dificultad respiratoria (76.7%), hiporexia (62.8%) y ataque al estado general (60.5%).

Se ha visto que también es muy común la presencia de sintomatología gastrointestinal en los pacientes pediátricos⁴⁴. En este estudio se encontró que 44 pacientes (38.3%) presentaron dolor abdominal, 65 pacientes presentaron hiporexia (56.5%), 27 pacientes presentaron diarrea (23.5%) y 23 pacientes vómito (20%), concordando con lo descrito en la bibliografía. También se han asociado manifestaciones neurológicas con COVID-19. La más frecuente es la cefalea, seguida de alteración del estado neurológico, crisis convulsivas, debilidad muscular y meningismo. En cuanto a complicaciones neurológicas, se han descrito accidentes cerebrovasculares, síndrome de Guillain Barré, encefalitis autoinmune, entre otros⁴⁵. En nuestra población de estudio, la manifestación neurológica más común fue cefalea, la cual se presentó en 21 pacientes (18.3%). Cabe destacar que un número importante de la población de estudio no tenía la capacidad de expresar dicho síntoma, sin embargo, un porcentaje mayor, 28.7%, presentó irritabilidad. 11 pacientes (9.6%) debutaron con crisis convulsivas, 13 pacientes (11.3%) presentaron deterioro neurológico (disminución del puntaje de la escala de coma de Glasgow) y dos pacientes presentaron ataxia (1.7%). Otro de los hallazgos importantes en nuestro estudio fue que se identificó a 4 pacientes con síndrome de Guillain Barré asociado a COVID-19, siendo éste un síndrome que suele aparecer entre dos a cuatro semanas después de una infección viral, lo cual plantea la posibilidad que la PCR para SARS-CoV-2 puede permanecer positiva en algunos pacientes por varias semanas⁴⁶. Por otra parte, 5 pacientes ingresaron con

diagnóstico de apendicitis aguda asociada a COVID-19 y 4 pacientes ingresaron por fracturas sin otra sintomatología asociada.

La enfermedad se clasifica en diversos grados de severidad, dependiendo de la sintomatología presentada por los pacientes, la necesidad de ingreso al área de terapia intensiva, uso de agentes vasoactivos, ventilación mecánica y desenlace fatal. En el caso del presente estudio, se tomó como criterios de severidad la admisión al área de terapia intensiva, necesidad de ventilación mecánica no invasiva o invasiva, uso de agentes vasoactivos, afectación crítica de un órgano o sistema requiriendo manejo específico y defunción. De los 115 pacientes estudiados, 43 ameritaron ingreso al área de terapia intensiva pediátrica o neonatal (37.4%). Además, un paciente cursó con necesidad de ventilación mecánica en área de hospitalización por neumonía asociada a SARS-CoV-2 y posteriormente falleció, así como un paciente oncológico en cuidados paliativos, dando un total de 45 pacientes con enfermedad severa (39.1%).

En diversos estudios, se ha asociado la presencia de comorbilidades con una mayor severidad de la enfermedad. De los pacientes estudiados, 54 presentaron comorbilidades (47%) y de éstos, 22 pacientes (40.7%) ameritaron ingreso al área de terapia intensiva. Se incluyeron pacientes con las siguientes comorbilidades: cardiopatía, neumopatía crónica, enfermedad gastrointestinal crónica, enfermedades renales, enfermedad oncológica, enfermedades metabólicas, inmunodeficiencias primarias, desnutrición, obesidad y prematuridad. Dentro de nuestra revisión, llamó la atención la asociación existente entre la presencia de desnutrición y severidad por COVID-19, ya que de los 16 pacientes que se identificaron con esta comorbilidad, 11 (68.8%) ameritó ingreso al área de terapia intensiva, lo que condiciona un riesgo relativo dos veces mayor con respecto a la población sin desnutrición, siendo estadísticamente significativo. Esto puede deberse a que los pacientes con desnutrición presentan cierto grado de inmunodeficiencia secundaria asociada al grado de hipoproteinemia que presentan, ya que la magnitud de ésta condiciona alteraciones tanto en su inmunidad innata como adaptativa⁴⁷. Esto provoca que los pacientes con desnutrición sean más susceptibles a infecciones, lo que podría explicar la presencia de coinfecciones en

estos pacientes aumentando la severidad del cuadro clínico. Además, suelen cursar con alteraciones en múltiples órganos o sistemas. En cuanto al resto de las comorbilidades, no se encontró un aumento del riesgo para ingreso a terapia intensiva que fuera estadísticamente significativo.

Se realizó una comparativa entre los resultados de exámenes de laboratorio de los pacientes que ingresaron a terapia intensiva contra aquellos que no ingresaron, en donde llama la atención que los pacientes que ameritan ingreso a la terapia presentan un recuento de leucocitos totales más elevados, lo cual también se ha encontrado en otros estudios en pacientes que manifiestan enfermedad severa⁴⁸. También se encontró que estos pacientes presentan valores de linfocitos absolutos más altos con respecto a los que no ameritan ingreso a terapia intensiva, con una media de 2597 linfocitos. Sin embargo, dentro de este grupo se encuentran 26 pacientes (60.4%) con valores de linfocitos absolutos por debajo de 2000, lo cual concuerda con lo reportado en la bibliografía, en donde existe una asociación entre la presencia de linfopenia y la severidad de la enfermedad⁴⁸. Se encontró que los pacientes con enfermedad severa tienden a presentar valores inferiores de hemoglobina y hematocrito, lo cual en parte podría explicarse por la asociación de anemia y comorbilidades de los pacientes estudiados. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el valor de aspartato aminotransferasa, presentando valores más altos los pacientes graves. Otro hallazgo estadísticamente significativo fue la presencia hipoalbuminemia en los pacientes con COVID-19 severo, con una media de 3.1, tal como se ha reportado en la literatura. La albúmina se considera como un reactante de fase aguda negativo ya que procesos infecciosos pueden condicionar su disminución, y, además, puede servir como un factor predictivo de severidad⁴⁸. Por otra parte, la hipoalbuminemia también podría asociarse al estado nutricional de los pacientes. Se encontró estadísticamente significativo la presencia de valores más elevados de creatinfosfoquinasa y dímero D, lo cual concuerda con la bibliografía.

Como se mencionó anteriormente, también se valoró la severidad en función de la mortalidad que presentaron los pacientes. En nuestro estudio fallecieron 16 pacientes representando el 13.95% del total y de éstos, 14 se encontraban

ingresados al área de terapia intensiva. Se realizó un análisis de las defunciones de los pacientes encontrados en dicha área, observando que 9 de los 14 pacientes difuntos tenían comorbilidades (64.2%), lo que demuestra la asociación existente entre severidad y presencia de comorbilidades. Se encontró que las patologías oncológicas y la presencia de enfermedad renal crónica eleva hasta tres veces el riesgo de muerte en los pacientes con COVID-19 que ameritan ingreso a la unidad de terapia intensiva. No se encontró aumento significativo del riesgo de muerte con el resto de las comorbilidades.

También se realizó una comparativa entre los resultados de los exámenes de laboratorio de los pacientes que ingresan a terapia y aquellos que fallecen, encontrando como diferencia significativa en el grupo que falleció la presencia de elevación de los niveles de creatinina sérica, traduciendo la presencia de falla renal.

El manejo que recibieron los pacientes fue variable. El 71.3% de nuestros pacientes requirió oxígeno suplementario. En el 66.1% de los casos se inició antibiótico al momento del ingreso hospitalario del paciente, siendo las cefalosporinas de tercera generación el principal grupo de antibióticos empleados, lo que podría plantear la posibilidad de un sobreuso de la antibioticoterapia. También fue común el uso de esteroide, el cual se reportó hasta en el 67% de los casos. En los pacientes ingresados a terapia intensiva se vio la necesidad de utilizar ventilación mecánica en el 74% y aminas vasoactivas en el 67%.

Se presentaron diversas limitantes al momento de realizar el presente estudio. La primera de ellas es el total de individuos estudiados, dado que al contar con una muestra mayor, se podrían haber obtenido más resultados estadísticamente significativos. Sin embargo, dado que éste es un padecimiento que surgió recientemente no es posible extenderse a años previos a la pandemia para obtener más pacientes. Otra de las limitantes del estudio es la toma incompleta de exámenes de laboratorio, principalmente por falta del insumo en nuestra unidad hospitalaria lo que imposibilita comparar los mismos parámetros laboratoriales entre los pacientes. Otros estudios que pueden ayudar a clasificar la severidad y la progresión de la enfermedad de los pacientes como lo es el fibrinógeno, ferritina y pro-BNP se subrogan en nuestra unidad; sólo se contó con un resultado de

fibrinógeno en la totalidad de nuestros pacientes y no se tomó en ninguno de ellos ferritina y pro-BNP lo que evidencia que el tiempo de autorización de dichos estudios es mayor que el tiempo de estancia hospitalaria de nuestros pacientes. Otra de las limitaciones con las que nos encontramos fue la falta de reportes de ecocardiografía realizado en los pacientes con manifestaciones cardiovasculares, lo cual impidió realizar una evaluación adecuada de los casos con alteraciones cardiacas asociadas a SARS-CoV-2.

Conclusiones

La infección ocasionada por el virus SARS-CoV-2 posee manifestaciones clínicas muy heterogéneas, desde casos sin o con escasa sintomatología a síntomas severos que ponen en riesgo la vida de los pacientes. Es importante reconocer qué pacientes tienen más riesgo de presentar una forma severa de la enfermedad para de esta manera otorgar medidas oportunas tanto de prevención como de tratamiento. En este estudio se planteó el objetivo de determinar si existe una asociación entre la presencia de comorbilidades y el ingreso de los pacientes al área de terapia intensiva, o bien, su asociación con la defunción de éstos. Se observó que el 40% de los pacientes que ameritan ingreso al área de terapia intensiva y el 64% de los pacientes que fallecen poseen comorbilidades, lo que nos permite determinar que efectivamente existe una asociación entre la presencia de comorbilidades y la enfermedad severa.

Es interesante apreciar que la mayoría de los casos de COVID-19 que requirieron de hospitalización en nuestra unidad se presentaron a temprana edad, concentrándose un tercio antes del año de edad, lo que sugiere que los pacientes de menor edad son más propensos a presentar síntomas de la enfermedad e incluso este patrón continúa en los pacientes que ingresan a terapia intensiva. La edad media de presentación de la enfermedad en nuestros pacientes fue de 4 años. También existe cierta predisposición por el sexo masculino.

Como se comentó previamente, las manifestaciones clínicas son muy variables, pero es notorio que los síntomas que predominan son la presencia de fiebre y síntomas respiratorios, por lo que es importante mantenernos alerta para poder detectar la infección por SARS-CoV-2 en estos pacientes. Además, también es muy común la presencia de sintomatología gastrointestinal e incluso ésta puede presentarse sin asociación con síntomas respiratorios, por lo que debe de tomarse en consideración durante la evaluación inicial de los pacientes.

Existen diversos resultados paraclínicos que pueden asociarse con mayor severidad de la enfermedad, como es la presencia de leucocitosis, linfopenia, disminución de los niveles de hemoglobina y hematocrito, elevación de aspartato

aminotransferasa, hipoalbuminemia, elevación de dímero D y CPK. Es importante considerar que la presencia de hipoalbuminemia puede deberse a que ésta funciona como un reactante de fase aguda negativo, es decir, disminuye al existir un proceso infeccioso concurrente y se presume que su magnitud podría asociarse con la severidad de la enfermedad, por lo que su determinación es de utilidad para categorizar a los pacientes. Además, también se considera que en parte los niveles de hipoalbuminemia se pueden asociar a que parte de nuestra población de estudio son pacientes desnutridos.

En cuanto al diagnóstico de la enfermedad, se empleó tanto prueba de PCR a la par de prueba de antígeno en la mayoría de los pacientes, sin embargo, tal como se ha demostrado en la literatura, ambas pruebas poseen sus limitantes y existe el riesgo de obtener resultados falso negativos.

En nuestra revisión también se pudo objetivar el sobreuso de antibióticos, dado que en un porcentaje importante de pacientes se inició antibiótico de manera empírica a pesar la naturaleza viral de la infección. Sin embargo, cabe recalcar que también un porcentaje considerable de nuestros pacientes probablemente cursaban con coinfecciones al momento del ingreso.

El COVID-19 es una enfermedad que llegó para quedarse y que ha tenido un impacto significativo a nivel social, político, económico y de salud. A pesar de que se ha hecho un gran avance para el entendimiento de esta patología, aún falta camino por recorrer. Este trabajo de investigación abre la posibilidad de realizar trabajos subsecuentes en donde se pueda caracterizar cada vez de manera más completa esta enfermedad y poder mejorar la calidad de atención a nuestros pacientes.

Recomendaciones

A nivel personal, es recomendable continuar con medidas como el uso de cubrebocas en lugares públicos, evitar contacto con personas enfermas y en caso de estar enfermo, evitar tener contacto con otras personas para disminuir la posibilidad de contagio. Es fundamental insistir en el lavado de manos ya que de esta manera se pueden disminuir un número significativo de infecciones, tanto a nivel social como a nivel hospitalario.

A nivel de hospital, se debería de contar con los recursos necesarios para poder solicitar marcadores de inflamación en los pacientes con comorbilidades o en aquellos que ameritan ingreso a terapia intensiva para poder valorar la severidad de la enfermedad y la magnitud del proceso inflamatorio. Se recomienda en aquellos pacientes con comorbilidades o con enfermedad moderada a severa los niveles de albúmina, lo cual permitiría predecir la severidad de la enfermedad e identificar de manera temprana pacientes complicados o con riesgo de complicación importante.

También es recomendable, en asociación con el laboratorio regional, gestionar la posibilidad de manejar a nivel hospitalario pruebas de PCR que emitan el resultado el mismo día, ya que, de esta forma, se puede decidir de mejor manera a qué área del hospital se ingresará el paciente, evitando de esta forma contagios intrahospitalarios entre los pacientes y el personal y también entre los pacientes. Además, al obtener el resultado con rapidez, se pueden dirigir los esfuerzos terapéuticos al manejo de esta patología, o bien, dirigir el manejo al tratamiento de diagnósticos diferenciales.

A nivel estatal y nacional, se recomienda reforzar los esfuerzos para vacunar a la población, haciendo énfasis en la vacunación sobre todo de la población de riesgo. Es importante recalcar la importancia de vacunar a la población con comorbilidades ya que pueden presentar un mayor número de complicaciones asociadas a la enfermedad.

Anexos

Anexo 1. Formato para recopilación de datos

Nombre: _____ Edad: _____ Sexo: _____

Días de estancia hospitalaria: _____ Estancia en terapia intensiva: _____

Días de estancia en UTIP/UCIN: _____

Manifestaciones clínicas:

Fiebre: ___ Tos: ___ Congestión nasal: ___ Odinofagia: ___ Irritabilidad: ___ Cefalea: ___
Mialgias: ___ Artralgias: ___ Dolor abdominal: ___ Hiporexia: ___ Diarrea: ___ Vómito: ___
Crisis convulsivas: ___ Desaturación: ___ Dificultad respiratoria: ___ Ataque al estado
general: ___ Deterioro del Glasgow: ___ Debilidad de extremidades: ___ Ataxia: ___
Manifestaciones cutáneas: ___ Hipotensión: ___ Apendicitis: ___ Fracturas: ___

Presencia de comorbilidades: _____

Resultados de exámenes de laboratorio:

Leucocitos: _____ Neutrófilos: _____ Linfocitos: _____ Eosinófilos: _____ Monocitos:
_____ Hemoglobina: _____ Hematocrito: _____ Plaquetas: _____ DHL: _____

AST: _____ ALT: _____ BT: _____ BI: _____ BD: _____ Albúmina: _____
Creatinina: _____ BUN: _____ Sodio: _____ Potasio: _____ Dímero D: _____ CPK: _____

TP: _____ TPT: _____ INR: _____ Otros: _____

Prueba positiva: PCR: _____ Antígeno: _____ Anticuerpos: _____

Exámenes de imagen realizados: _____

Tratamiento recibido: Oxígeno: _____ Antibiótico: _____ ¿Cuál?: _____

Esteroides: _____ Aspirina: _____ Enoxaparina: _____ Inmunoglobulina: _____

Ventilación mecánica: _____ Apoyo aminérgico: _____

Asociación con PIMS: _____

Anotaciones:

Anexo 2. Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por este medio, declaro que yo _____ tutor legal, padre o madre de _____ acepto que participe en el protocolo de investigación titulado “Comportamiento de la infección ocasionada por el virus SARS-CoV-2 y factores asociados a severidad en pacientes hospitalizados en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua”. Entiendo que la finalidad de este estudio es obtener información acerca del comportamiento del COVID-19. Entiendo que es un estudio en el que se obtendrá información a partir del expediente electrónico de mi hijo o persona tutelada y que la información obtenida se resguardará de forma, por lo que no se divulgará ningún tipo de información personal. Se me explicó que durante esta investigación no se solicitarán exámenes de laboratorio o gabinete extras a lo que sea solicitado por los médicos tratantes y que el estudio será de carácter observacional. Estoy de acuerdo en que los datos obtenidos no se me entregarán directamente y que puedan ser utilizados para publicaciones futuras siempre y cuando no se exponga información personal. Comprendo que al participar en este estudio no obtendré ningún beneficio. Se me explicó que puedo negarme a participar en el estudio sin tener consecuencias por ello y que, en caso de aceptar, puedo retirarme del estudio en cualquier momento.

Nombre y firma del tutor

Lugar y fecha

Anexo 3. Carta de autorización de protocolo de investigación

Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua
Jefatura de Enseñanza
Oficio: HIECH-ES-048-2023
Chihuahua, Chih., a 18 de Enero del 2023

Asunto: Registro de Tesis

A Quien Corresponda


Estimada Dra. Verónica Elena González Muriel
Se ha recibido su Tesis:

"Comportamiento de la Infección ocasionada por el Virus SARS-COV-2 Y Factores asociados a Severidad en Pacientes Hospitalizados en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua"

Registrada con el Número de CIRP028 por el comité de Investigación.

Sin más por el momento quedo de usted.

Atentamente



Dr. Héctor José Villanueva Clift
Jefe De Enseñanza e Investigación



2023 "Año del Centenario del Norte, General Francisco Villa" y "Año del Rotarismo en Estado de Chihuahua",
Prolongación Av. Carlos Pacheco 3/4 Zona Industrial Robinson Chihuahua, Chih.
Teléfono (614) 429 5100. Ext. 22519 www.salud@chihuahua.gob.mx

Anexo 4. Carta de autorización por el comité de ética y de investigación

Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua
Jefatura de Enseñanza
Oficio: HIECH-ES-113-2023
Chihuahua, Chih., a 13 de Febrero del 2023

Asunto: Dictamen de Protocolo

Dra. Verónica Elena González Muriel

Por medio de la presente se hace constar que el Protocolo: **Comportamiento de la Infección ocasionada por el Virus SARS-COV-2 Y Factores asociados a Severidad en Pacientes Hospitalizados en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua.**

Con Número de Registro interno CIRP028, ha sido **APROBADO** Por el comité de Investigación y Ética.

Le recordamos que para completar su trámite debe de presentar los resultados y conclusiones de dicha protocolo para obtener la carta de liberación del Protocolo de Investigación.

Sin más por el momento quedo de usted.

Atentamente


Dr. Héctor José Villanueva Cliff
Coordinador del Comité de Investigación y Ética



SECRETARÍA
DE SALUD

ICHISAL
INSTITUTO CHIHUAHUENSE
DE SALUD

2023 "Año del Centauro del Norte, General Francisco Villa" y "Año del Rotarismo en Estado de Chihuahua",
Prolongación Av. Carlos Pacheco S/N Zona Industrial Robinson Chihuahua, Chih.
Teléfono (614) 429-3300. Ext. 22919 mirna.lucero@chihuahua.gob.mx

Anexo 5. Certificado antiplagio

1/5

PaperPass .net

Title

TESIS COVID-19

17%

SIMILARITY INDEX

13%

ACADEMIC

5%

INTERNET

Date:	2023-03-01 18:13:43(+00:00 UTC)
Report ID:	63ff95da3020fa61a
Word count:	20478
Character count:	110438

Bibliografía

1. Ferrer, R. (2020). COVID-19 Pandemic: the greatest challenge in the history of critical care. *Medicina Intensiva (English Edition)*, 44(6), 323–324. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2020.04.002>
2. Escudero, X., Guarner, J., Galindo-Fraga, A., Escudero-Salamanca, M., Alcocer-Gamba, M. A., & Del-Río, C. (2020). La pandemia de Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19): Situación actual e implicaciones para México. *Archivos de Cardiología de Mexico*, 90(Supl), 7–14. <https://doi.org/10.24875/ACM.M20000064>
3. Hardenbrook, N. J., & Zhang, P. (2022). A structural view of the SARS-CoV-2 virus and its assembly. *Current Opinion in Virology*, 52, 123–134. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2021.11.011>
4. Fernández-Camargo, D. A., & Morales-Buenrostro, L. E. (2020). Biología del SARS-CoV-2. *Revista Mexicana de Trasplantes*, 9(S2), 139–148. <https://doi.org/10.35366/94503>
5. Santos-López, G., Cortés-Hernández, P., Vallejo-Ruiz, V., & Reyes-Leyva, J. (2021). SARS-CoV-2: generalidades, origen y avances en el tratamiento. *Gaceta medica de Mexico*, 157(1), 88–93. <https://doi.org/10.24875/gmm.20000505>
6. Díaz-Castrillón, F. J., & Toro-Montoya, A. I. (2020). SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. *Medicina y Laboratorio*, 24(3), 183–205. <https://doi.org/10.36384/01232576.268>
7. Lam Cabanillas, E. R., León Risco, A. O., León Risco, K. B., Llamo Hoyos, G. L., López Zavaleta, R. M., Luzuriaga Tirado, E. del R., Mendoza Blas, A. M., & Huamán Saavedra, J. J. (2021). Molecular basis of COVID-19 pathogenesis and in silico studies of potential pharmacological treatment. *Revista de la Facultad de Medicina Humana*, 21(2), 417–432. <https://doi.org/10.25176/rfmh.v21i1.3327>

8. Moctezuma, I. V. (2021). La glucoproteína spike. *Revista Mexicana de Mastología*, 11(1), 18–21. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=99276&id2=>
9. Rodríguez Herrera, R., Rivera Díaz, M., & Huante Anaya, A. (2020). Infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) en Pediatría. *Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica*, 33(4), 191–203. <https://doi.org/10.35366/96848>
10. Deville J., Song E., Ouellette C., (2022) COVID-19: Clinical manifestations and diagnosis in children. In Edwards (Ed.), *Uptodate*
11. Informe integral de COVID-19 en México. Número 08-2022. 06 de Julio del 2022.
12. Fang, F., Chen, Y., Zhao, D., Liu, T., Huang, Y., Qiu, L., Hao, Y., Hu, X., Yin, W., Liu, Z., Jin, R., Ning, Q., Cheung, P.-T., Liu, C., Shu, S., Wang, T., Luo, X., & Chinese Pediatric Society and the Editorial Committee of the Chinese Journal of Pediatrics. (2020). Recommendations for the diagnosis, prevention, and control of Coronavirus disease-19 in children-the Chinese perspectives. *Frontiers in Pediatrics*, 8, 553394. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.553394>
13. Dong, Y., Mo, X., Hu, Y., Qi, X., Jiang, F., Jiang, Z., & Tong, S. (2020). Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*, 145(6), e20200702. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>
14. Zhu, F., & Ang, J. Y. (2022). COVID-19 infection in children: Diagnosis and management. *Current Infectious Disease Reports*, 24(4), 51–62. <https://doi.org/10.1007/s11908-022-00779-0>
15. Carlotti, A. P. de C. P., de Carvalho, W. B., Johnston, C., Gilio, A. E., de Sousa Marques, H. H., Ferranti, J. F., Rodriguez, I. S., & Delgado, A. F. (2020). Update on the diagnosis and management of COVID-19 in pediatric patients. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 75(e2353), e2353. <https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e2353>
16. Montaña-Luna, V. E., & Miranda-Navales, M. G. (2021). Actualización del manejo clínico de COVID-19 en pediatría: a un año de pandemia. *Revista mexicana de pediatría*, 88(1), 31–45. <https://doi.org/10.35366/99417>

17. Guía básica de pruebas diagnósticas para la COVID-19 (infección por SARS-Cov-2-Coronavirus tipo 2). (s/f). Elsevier.com. Recuperado el 25 de noviembre de 2022, de https://www.elsevier.com/__data/assets/pdf_file/0003/1146963/7b3f6300271eb327d7c82e1eef9daa3e6479d2d7.pdf
18. Kim, J., Sung, H., Lee, H., Kim, J.-S., Shin, S., Jeong, S., Choi, M., Lee, H.-J., & On Behalf Of The Development Committee And Clinical Evidence Research Team In National Evidence-Based Healthcare Collaborating Agency. (2022). Clinical performance of rapid and point-of-care antigen tests for SARS-CoV-2 variants of concern: A living systematic review and meta-analysis. *Viruses*, 14(7). <https://doi.org/10.3390/v14071479>
19. Chiotos, K., Hayes, M., Kimberlin, D. W., Jones, S. B., James, S. H., Pinninti, S. G., Yarbrough, A., Abzug, M. J., MacBrayne, C. E., Soma, V. L., Dulek, D. E., Vora, S. B., Waghmare, A., Wolf, J., Olivero, R., Grapentine, S., Wattier, R. L., Bio, L., Cross, S. J., ... Nakamura, M. M. (2021). Multicenter interim guidance on use of antivirals for children with Coronavirus disease 2019/severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 10(1), 34–48. <https://doi.org/10.1093/jpids/piaa115>
20. Deville J., Song E., Ouellette C., (2022) COVID-19: Management in Children. In Edwards (Ed.), *Uptodate*
21. Vaughn, V. M., Gandhi, T. N., Petty, L. A., Patel, P. K., Prescott, H. C., Malani, A. N., Ratz, D., McLaughlin, E., Chopra, V., & Flanders, S. A. (2021). Empiric antibacterial therapy and community-onset bacterial coinfection in patients hospitalized with Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multi-hospital cohort study. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 72(10), e533–e541. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1239>
22. Goldenberg, N. A., Sochet, A., Albisetti, M., Biss, T., Bonduel, M., Jaffray, J., MacLaren, G., Monagle, P., O'Brien, S., Raffini, L., Revel-Vilk, S., Sirachainan, N., Williams, S., Zia, A., Male, C., & Pediatric/Neonatal Hemostasis and

- Thrombosis Subcommittee of the ISTH SSC. (2020). Consensus-based clinical recommendations and research priorities for anticoagulant thromboprophylaxis in children hospitalized for COVID-19-related illness. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*, 18(11), 3099–3105. <https://doi.org/10.1111/jth.15073>
23. Coronavirus (COVID-19) update: FDA approves first COVID-19 treatment for young children. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-approves-first-covid-19-treatment-young-children>.
24. US FDA product information Veklury (remdesivir) injection. US Food and Drug Administration (FDA) approved product information. Revised September, 2022. US National Library of Medicine. Available online at https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/214787s014lbl.pdf
25. Goldman, D. L., Aldrich, M. L., Hagmann, S. H. F., Bamford, A., Camacho-Gonzalez, A., Lapadula, G., Lee, P., Bonfanti, P., Carter, C. C., Zhao, Y., Telep, L., Pikora, C., Naik, S., Marshall, N., Katsarolis, I., Das, M., DeZure, A., Desai, P., Cao, H., ... Méndez-Echevarría, A. (2021). Compassionate use of remdesivir in children with severe COVID-19. *Pediatrics*, 147(5), e2020047803. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-047803>
26. Rubin, R. (2022). Baricitinib is first approved COVID-19 immunomodulatory treatment. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 327(23), 2281. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.9846>
27. World Health Organization. Corticosteroids for COVID-19. Living guidance. September 2, 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020>.
28. Nekane, D., Lasa, B., Juana, D., Benito, G., Hidalgo, D., Arantxa, D., Manterola, G., Espada Sánchez, J. P., Ángel, M., & Germán, S. (n.d.). Investigadora principal. *Www.ub.edu*. Retrieved October 12, 2022, from https://www.ub.edu/web/ub/ca/menu_eines/noticies/docs/Consecuencias_psicologicas_COVID-19.pdf

29. Bernabeu-Wittel M, Alonso-Coello P, Rico-Blázquez M, Rotaecche del Campo R, Sánchez Gómez S, Casariego Vales E. Desarrollo de guías de práctica clínica en pacientes con comorbilidad y pluripatología Aten Primaria. 2014; 46(7): 385-92.
30. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed.* 2020;91(1):157-160. Published 2020 Mar 19. doi:10.23750/abm.v91i1.9397.
31. Ludvigsson JF (2020) Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr* 109(6):1088–1095
32. Williams, N., Radia, T., Harman, K., Agrawal, P., Cook, J., & Gupta, A. (2021). COVID-19 Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review of critically unwell children and the association with underlying comorbidities. *European Journal of Pediatrics*, 180(3), 689–697. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03801-6>
33. Choi, J. H., Choi, S.-H., & Yun, K. W. (2022). Risk factors for severe COVID-19 in children: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Korean Medical Science*, 37(5), e35. <https://doi.org/10.3346/jkms.2022.37.e35>
34. Kanburoglu MK, Tayman C, Oncel MY, Akin IM, Can E, Demir N, et al. A multicentered study on epidemiologic and clinical characteristics of 37 neonates with community-acquired COVID-19. *Pediatr Infect Dis J* 2020;39(10):e297-302.
35. Biharie A, Keuning MW, Wolthers KC, Pajkrt D. Comorbidities, clinical characteristics and outcomes of COVID-19 in pediatric patients in a tertiary medical center in the Netherlands. *World J Pediatr.* 2022 Aug;18(8):558-563. doi: 10.1007/s12519-022-00564-y. Epub 2022 May 27. PMID: 35622313; PMCID: PMC9136553.
36. Tsankov, B. K., Allaire, J. M., Irvine, M. A., Lopez, A. A., Sauvé, L. J., Vallance, B. A., & Jacobson, K. (2021). Severe COVID-19 infection and pediatric comorbidities: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases: IJID: Official Publication of the International*

Society for Infectious Diseases, 103, 246–256.
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.163>

37. Gale, C.; A Quigley, M.; Placzek, A.; Knight, M.; Ladhani, S.; Draper, E.S.; Sharkey, D.; Doherty, C.; Mactier, H.; Kurinczuk, J.J. Characteristics and outcomes of neonatal SARS-CoV-2 infection in the UK: A prospective national cohort study using active surveillance. *Lancet Child Adolesc. Health* 2021, 5, 113–121.
38. Venturini, E.; Montagnani, C.; Garazzino, S.; Donà, D.; Pierantoni, L.; Vecchio, A.L.; Nicolini, G.; Bianchini, S.; Krzysztofiak, A.; Galli, L.; et al. Treatment of children with COVID-19: Position paper of the Italian Society of Pediatric Infectious Disease. *Ital. J. Pediatr.* 2020, 46, 139.
39. Kanburoglu, M.K.; Tayman, C.; Oncel, M.Y.; Akin, I.M.; Can, E.; Demir, N.; Arayici, S.; Baser, D.O.; Caner, I.; Memisoglu, A.; et al. A Multicentered Study on Epidemiologic and Clinical Characteristics of 37 Neonates With Community-acquired COVID-19. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2020, 39, e297–e302.
40. Dona' D, Montagnani C, Di Chiara C, Venturini E, Galli L, Lo Vecchio A, Denina M, Olivini N, Bruzzese E, Campana A, Giacchero R, Salvini F, Meini A, Ponzoni M, Trapani S, Rossi E, Lombardi MH, Badolato R, Pierri L, Pruccoli G, Rossin S, Colomba C, Cazzato S, Pacati I, Nicolini G, Pierantoni L, Bianchini S, Krzysztofiak A, Garazzino S, Giaquinto C, Castelli Gattinara G, On Behalf Of The Italian Sitip-Sip Pediatric Sars-CoV-Infection Study Group. COVID-19 in Infants Less than 3 Months: Severe or Not Severe Disease? *Viruses.* 2022 Oct 14;14(10):2256. doi: 10.3390/v14102256. PMID: 36298812; PMCID: PMC9612333.
41. Dhir, S.K.; Kumar, J.; Meena, J.; Kumar, P. Clinical features and outcome of SARS-CoV-2 infection in neonates: A systematic review. *J. Trop. Pediatr.* 2020, 67, fmaa059.
42. Farrar, D. S., Drouin, O., Hepburn, C. M., Baerg, K., Chan, K., Cyr, C., Donner, E. J., Embree, J. E., Farrell, C., Forgie, S., Giroux, R., Kang, K. T., King, M., Thibodeau, M. L., Orkin, J., Ouldali, N., Papenburg, J., Pound, C. M., Price, V. E., ... Morris, S. K. (2022). Risk factors for severe COVID-19 in hospitalized

children in Canada: A national prospective study from March 2020–May 2021. *The Lancet*. [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanam/PIIS2667-193X\(22\)00154-5.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanam/PIIS2667-193X(22)00154-5.pdf)

43. Abate, B. B., Kassie, A. M., Kassaw, M. W., Aragie, T. G., & Masresha, S. A. (2020). Sex difference in coronavirus disease (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 10(10), e040129. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-040129>
44. Bezerra, J. C., Braga, H. F. G. M., Melo, F. M. de S., Nascimento, A. P. do, Silva, F. B. B., & Melo, E. S. J. (2021). Manifestações clínicas apresentadas por crianças infectadas pela COVID-19: revisão integrativa. *Revista Eletrônica de Enfermagem*, 23. <https://doi.org/10.5216/ree.v23.65966>
45. Hegazi, M. A., Saeedi, F. A., Atwah, A. F., Sayed, M. H., Albeladi, A. A., Alyoubi, S. B., Aljudibi, R. A., Alyaslami, S. M., Alkathiry, A. T., & Abdelgalil, A. A. (2022). Neurological manifestations in pediatric COVID-19 patients hospitalized at King Abdulaziz University Hospital, Jeddah, Saudi Arabia: A retrospective study. *Children (Basel, Switzerland)*, 9(12), 1870. <https://doi.org/10.3390/children9121870>
46. Kanou, S., Wardeh, L., Govindarajan, S., & Macnay, K. (2022). Guillain-Barre syndrome (GBS) associated with COVID-19 infection that resolved without treatment in a child. *BMJ Case Reports*, 15(3), e245455. <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-245455>
47. de Lara, L. A. M., & Vázquez, L. S.-D. (2019). Manejo de las inmunodeficiencias secundarias en Pediatría. *Aeped.es*. Recuperado el 31 de enero de 2023, de https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/29_imunodeficiencias_secundarias.pdf
48. Turcato, G., Zaboli, A., Kostic, I., Melchiorretto, B., Ciccariello, L., Zaccaria, E., Olivato, A., Maccagnani, A., Pfeifer, N., & Bonora, A. (2022). Severity of SARS-CoV-2 infection and albumin levels recorded at the first emergency department evaluation: a multicentre retrospective observational study.

Emergency Medicine Journal: EMJ, 39(1), 63–69.
<https://doi.org/10.1136/emmermed-2020-210081>