



**MARCADORES INFLAMATORIOS Y FACTORES CLINICOS ASOCIADOS EN
NIÑOS Y ADOLESCENTES CON INFECCIÓN POR SARS COV-2 Y LA
RELACIÓN CON SU SEVERIDAD EN DOS INSTITUCIONES DE BOGOTÁ**

Autor:

María Angélica Rodríguez Suesca, MD

Trabajo presentado como requisito para optar por el
título de de alta especialidad Cuidado Intensivo Pediátrico

Bogotá D.C., Colombia

2022

**MARCADORES INFLAMATORIOS Y FACTORES CLINICOS ASOCIADOS EN
NIÑOS Y ADOLESCENTES CON INFECCIÓN POR SARS COV-2 Y LA
RELACIÓN CON SU SEVERIDAD EN DOS INSTITUCIONES DE BOGOTÁ**

Autor

María Angélica Rodríguez Suesca, MD

Tutores

Tutor Temático

Diana Alejandra Ruiz

Tutor metodológico

Msc Alexander Casallas Vega

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Programa de alta especialidad Cuidado Intensivo Pediátrico
Universidad Colegio Mayor Nuestra Señora del Rosario
Bogotá D.C., Colombia
Mayo de 2022

Identificación del proyecto

Institución académica:	Universidad del Rosario Clínica Infantil Colsubsidio
Dependencia:	Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos
Título de la investigación:	Marcadores inflamatorios y factores asociados en niños y adolescentes con infección por SARS COV-2 y la relación con su severidad en dos instituciones de Bogotá
Instituciones participantes:	Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos - Clínica Infantil Colsubsidio Centro de investigación Colsubsidio CINCO Universidad Colegio Mayor Nuestra Señora del Rosario Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos - Hospital Universitario Clínica San Rafael
Tipo de investigación:	Trabajo de grado final
Investigador principal:	María Angélica Rodríguez Suesca
Investigadores asociados:	Dra. Catalina Gutiérrez Dra. Laura Hernández Rojas Dra. Adriana Cárdenas Muller Dr. Iván Gutiérrez Dr. Edwin Castiblanco Ruiz
Asesor clínico o temático:	Diana Alejandra Ruiz
Asesor metodológico:	Msc Alexander Casallas Vega

Nota de responsabilidad institucional

“La Universidad del Rosario, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”

Dedicatoria

A Dios, por darme fortaleza en cada paso que doy, por iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante la búsqueda de mis metas.

A mis padres, por ser el pilar fundamental en todo lo que soy, por entregarme su amor incondicional y transmitir sus enseñanzas en mi educación, tanto académica como personal.

A mis hermanos, mis amigos, mis docentes y todas aquellas personas que estuvieron conmigo, me apoyaron y me acompañaron en cada momento.

A las familias de los niños, ya que, al conocer y acompañar su dolor, queremos ser cada día mejores y obrar como un instrumento en la recuperación de sus seres queridos.

Finalmente, a los niños, ya que nos enseñan cada día y nos inspiran en nuestro oficio diario, porque al mirar atrás, todo sacrificio es recompensado con una inocente sonrisa.

Agradecimientos

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento a la Clínica Infantil Colsubsidio y a su excelente equipo de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica en cabeza de la Dra. Rosalba Pardo, quienes con su colaboración hicieron posible la realización de este trabajo. Así mismo al Hospital Universitario Clínica San Rafael y todo su equipo de investigación. Agradezco también, al Centro de Investigación de las clínicas, al grupo de compañeros y especialistas que hacen parte de la línea de investigación y en especial a mis tutores temático y metodológico, Diana Ruiz y Alexander Casallas, por su dedicación, sus enseñanzas y su compromiso.

Contenido

1. Introducción	13
Planteamiento del problema.....	13
Justificación	15
2. Marco Teórico	17
2.1 Generalidades clínicas	17
2.2 Diferencia en las manifestaciones clínicas y fisiopatología entre niños y adultos con COVID-19.....	18
2.3 Biomarcadores inflamatorios en infección por SARS CoV 2 en pediatría.....	20
2.4 Biomarcadores en adultos	21
2.5 Biomarcadores en pediatría (estado del arte).....	22
3. Pregunta de investigación.....	24
4. Objetivos	25
4.1Objetivo general.....	25
4.2Objetivos específicos	25
5. Formulación de hipótesis	26
5.1Hipótesis nula	26
5.2 Hipótesis alterna	26
6. Metodología	27
Tipo y diseño de estudio	27
Población y muestra.....	27
6.3Criterios de inclusión y exclusión.....	28
6.1.1 Criterios de inclusión:	28
6.1.2 Criterios de exclusión.....	28
Tamaño de muestra.....	28
Muestreo	30
Definición y operacionalización de variables.....	30
6.1.3 Definiciones	30
6.1.4 Operacionalización de variables.....	31
Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos.....	46

Plan de procesamiento de muestras biológicas.....	46
Plan análisis de datos	47
Alcances y límites de la investigación	47
7. Aspectos éticos.....	49
Equipo de investigación.....	49
Categoría de la investigación	50
Población sujeta de investigación.....	50
Proceso de obtención de consentimiento informado	51
Uso de datos personales	51
Riesgos y Beneficios.....	51
Titularidad de la información.....	52
Criterios que se tendrá en cuenta para definir la autoría de los productos de investigación	52
8. Administración del proyecto	53
8.1 Presupuesto	53
8.2 Cronograma	53
9. Resultados	55
10.1 Características de la población.....	55
10.2 Alteraciones en los marcadores niños y adolescentes con infección por SARS CoV 2 en UCIP y sala general.....	61
10.3 Posibles factores clínicos asociados en la gravedad de la enfermedad en niños y adolescentes con infección por SARS CoV 2 en UCIP y sala general.....	65
10. Discusión	71
11. Conclusiones y recomendaciones.....	80
12. Referencias	82
13. Anexos.....	88
13.1 Formulario de recolección de datos	88
13.2 Carta aprobación comité ética Colsubsidio.....	91
13.3 Carta aprobación Hospital Clínica San Rafael	94

Lista de tablas

Tabla 1. Manifestaciones clínicas enfermedad por COVID 19.....	17
Tabla 2 Factores potenciales que protegen a los niños contra la infección grave por SARS-CoV-2	19
Tabla 3. Cálculo muestral	29
Tabla 4. Matriz de variables	¡Error! Marcador no definido.
Tabla 5. Características demográficas de la población estudiada (n=171).....	55
Tabla 6. Características clínicas de la enfermedad por grupos de población (n=171)	56
Tabla 7. Causa de ingreso a sala general o UCIP (n=171)	57
Tabla 8. Desenlaces clínicos por grupos (n=171).....	60
Tabla 9. Comparación de los resultados de los marcadores entre casos y controles al momento del ingreso (n=171)	61
Tabla 10. Resultados de marcadores a 72 horas del ingreso (n= 42)	63
Tabla 11. Comparación de marcadores para severidad en COVID niños (n=171) antes y a 72 horas entre los grupos.....	65

Lista de figuras

Figura 1. Tratamiento farmacológico en la población en estudio por grupos (n=171)	59
Figura 2. Relación de los hallazgos de la radiografía de tórax por grupos (n=171)	66
Figura 3. Relación de los hallazgos en ecocardiograma por grupos (n=34)	67
Figura 4. Pacientes con comorbilidades documentadas en casos y controles (n=61)	68
Figura 5. Clasificación nutricional menores de 5 años (n=114).....	69
Figura 6. Clasificación nutricional mayores de 5 años de edad (n=57)	69
Figura 7. Presencia de coinfección en la población en estudio por grupos (n=22)	70

Lista de abreviaturas

CIC	Clínica Infantil Colsubsidio
COVID 19	Coronavirus 19
CK	Creatina Quinasa
CK-MB	Creatina Quinasa MB
HUCSR	Hospital Universitario Clínica San Rafael
IL-6	Interleucina 6
IL-10	Interleucina 10
LDH	Deshidrogenasa láctica
PCR	Proteína C reactiva
PCR COVID	Reacción en cadena de la Polimerasa
PCT	Procalcitonina
SARS COV 2	Coronavirus tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo
SIMS-TAC	Síndrome Inflamatorio Multisistémico y Temporalmente relacionado al COVID-19
VSG	Velocidad de sedimentación globular

Introducción: A la fecha existen pocos estudios que describan el comportamiento de los marcadores inflamatorios en población pediátrica con infección por SARS CoV-2, y su relación con la severidad de la enfermedad, por lo que se pretende realizar un estudio de casos y controles en niños y adolescentes del Hospital Universitario Clínica San Rafael (HUCSR) y de la Clínica Infantil Colsubsidio (CIC) entre abril 2020 y marzo 2022

Métodos: Se realizó un estudio multicéntrico de casos y controles. Mediante un muestreo aleatorio se tabuló la información de pacientes con SARS-COV2 severo (casos) con pacientes con SARS-COV2 leve (controles), y se compararon los valores de diferentes marcadores séricos de inflamación en una relación de 1:2. El análisis se hizo mediante un análisis bivariado según las variables clínicas de interés.

Resultados: Se analizaron un total de 171 pacientes, 51 casos, 120 controles en una relación de 1:2 aproximadamente. Los pacientes con enfermedad crítica fueron más pequeños que los controles (mediana 19 meses vs 30 meses, casos vs controles respectivamente); al evaluar los marcadores para enfermedad crítica se encontró que el conteo absoluto de leucocitos, de neutrófilos, plaquetas, LDH, valor de la PCR y el dímero D al ingreso a la institución, y el conteo absoluto de linfocitos, monocitos y conteo de plaquetas a las 72 horas hacen una diferencia significativa como marcadores de enfermedad crítica.

Discusión: Las características fisiológicas propias de los infantes, madurez del sistema inmunológico, vacunación y exposición a patógenos pueden explicar las diferencias en la respuesta a la infección al compararlo con los adultos, igualmente refleja las tendencias observadas en el laboratorio. Sin embargo, conteo de leucocitos, plaquetas, LDH, valor de la PCR y el dímero D pueden orientar a enfermedad crítica en esta población. De la misma forma, la variación en el conteo de linfocitos, monocitos y plaquetas tomados en un control a las 72 horas de ingreso.

Palabras clave: SARS COV2, Covid 19, biomarcadores, niños.

Background: To date there are few studies that describe the behavior of inflammatory markers, and its relationship with the severity of the disease, in children with SARS CoV-2 infection so it is intended to carry out a case-control study in the pediatric population of the Hospital Universitario Clínica San Rafael (HUCSR) and the Clínica Infantil Colsubsidio (CIC) in the period between April 2020 and March 2022.

Methods: A multicenter case-control study was conducted. A random sampling was made, using the information of patients with severe SARS-COV2 as cases vs patients with mild SARS-COV2 as controls, the values of different serum markers of inflammation were compared in a 1:2 ratio. The analysis was done through a bivariate analysis according to the clinical variables of interest.

Results: A total of 171 patients, 51 cases, 120 controls were analyzed in a ratio of approximately 1:2. Critically ill patients were smaller than controls (median 19 months vs. 30 months, cases vs. controls, respectively); when evaluating the markers for critical illness, it was found that the absolute count of leukocytes, neutrophils, platelets, LDH, CRP value and D-dimer upon admission to the institution, and the absolute count of lymphocytes, monocytes and platelet count at 72 hours made a significant difference as markers of critical illness.

Discussion: The physiological characteristics of infants, maturity of the immunoassay system, vaccination and exposure to pathogens can explain the differences in response to infection when compared to adults, also reflecting the trends observed in the lab. However, leukocytes, platelets, LDH RCP value and D-dimer can guide critical disease in this population. In the same way, the variation in the count of lymphocytes, monocytes and platelets taken in a control at 72 hours of admission.

Keywords: SARS COV2, Covid 19, biomarkers, infants

1. Introducción

1.1 Planteamiento del problema

La enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19) se identificó por primera vez en Wuhan, China en diciembre de 2019, cuando varios centros de salud locales informaron por primera vez la presencia de casos de neumonía grave de origen desconocido, identificando un nuevo tipo de virus de la familia *Coronaviridae* como agente causante del brote, el cual fue denominado “nuevo coronavirus”, (por lo que lleva el nombre de 2019), y posteriormente SARS-CoV-2 del síndrome respiratorio agudo severo recién surgido (1)(2). El SARS-CoV-2 es un virus RNA monocatenario, producto de una infección zoonótica a partir de murciélagos y es el tercer coronavirus que ha provocado que una enfermedad grave en los seres humanos se propague a nivel mundial en las últimas dos décadas (3). En marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud declaró la nueva enfermedad como una pandemia, dada la alta tasa de morbi-mortalidad y el daño económico a varias comunidades hasta esa fecha. En Colombia, el Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (Sivigila) reportó el primer caso de infección por coronavirus tipo2 causante del Síndrome Respiratorio Agudo Severo, abreviado SARS CoV 2 (del inglés *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), el 6 de marzo de 2020 (4), a partir de ese momento se implementaron medidas de contención y mitigación de la enfermedad en todo el territorio nacional, sin embargo, como era de esperarse, ante la alta contagiosidad del virus, la infección se ha propagado de forma exponencial en pacientes de todas las edades incluyendo los niños y adolescentes.

La enfermedad por COVID 19 tiene diferentes manifestaciones que van desde asintomáticos y síntomas leves, que corresponde cerca al 80% de los casos, hasta enfermedad grave y muerte, y es caracterizado por un cuadro de síndrome de dificultad respiratoria aguda, hiperinflamación, tormenta de citoquinas, elevaciones de los biomarcadores de lesión cardíaca y marcadores inflamatorios, con compromiso multisistémico (5).

En la población pediátrica la infección por SARS- CoV-2 tiene un comportamiento diferente a los adultos, siendo más frecuente encontrar casos asintomáticos y leves que no requieren intervención médica. Sin embargo, en abril de 2020, en el Reino Unido, se reportaron casos de niños previamente sanos que presentaban choque, fiebre e hiperinflamación, denominado

Síndrome inflamatorio multisistémico y temporalmente asociado al COVID 19 (SIMS-TAC) (6). Así mismo, se han descrito casos de neumonía grave similar al cuadro de los adultos (7). Entre las causas de ingreso a cuidado intensivo pediátrico se describen la infección respiratoria, el síndrome de dificultad respiratoria agudo, cuadros similares a Enfermedad de Kawasaki y Síndrome Inflamatorio Multisistémico y Temporalmente relacionado al COVID 19 (SIMS-TAC) (6)(8). En adultos se ha descrito que ciertos marcadores inflamatorios como niveles elevados de glóbulos blancos y neutrófilos, presencia de dímero D, fibrinógeno alterado, Velocidad de Sedimentación Globular (VSG), procalcitonina (PCT), IL-6 y la IL-10, tiempo de protrombina (PT) prolongado, pueden relacionarse con mayores probabilidades de progresión a fenotipo grave (9). En los niños, se han planteado varias hipótesis que podrían explicar la respuesta inflamatoria, manifestaciones y presentación clínica diferente a la de los adultos, como las características fisiológicas propias de los infantes, madurez del sistema inmunológico, exposición a patógenos, vacunación, sensibilidad de los receptores de ingreso del virus, entre otros (10). Así mismo, los marcadores inflamatorios de severidad en los niños parecen no comportarse de la misma forma que en los adultos y posiblemente no se relacionen de igual manera con la severidad de la enfermedad.

El comportamiento clínico de los niños y adolescentes con infección por SARS CoV2 difiere de lo reportado en las series de adultos; en general se considera que, tanto la infección como el número de casos graves en la población pediátrica es menor en comparación con la población adulta (11). Varias publicaciones describen que la infección en niños representa entre el 1% y el 5% de los casos de COVID-19 (11), hasta la fecha.

Durante los últimos años, varias publicaciones a nivel mundial han descrito los mecanismos fisiopatológicos de la infección, su afectación o sus consecuencias a nivel multisistémico, las características clínicas en cada grupo poblacional y los desenlaces de pacientes hospitalizados en cuidado intensivo; sin embargo, a la fecha existen pocos estudios que describan el comportamiento de los marcadores inflamatorios en población pediátrica con infección por SARS CoV 2, y su relación con la severidad de la enfermedad. (12)

La mayoría de protocolos diagnósticos y de estratificación de marcadores inflamatorios en pediatría están basados en guías creadas para la atención de adultos, los datos más relevantes

proviene de series de casos publicados a partir de la experiencia con pacientes diagnosticados con infección por SARS CoV-2 en los países que fueron afectados inicialmente por la pandemia; el número de estudios clínicos en niños y adolescente tenidos en cuenta en las guías y algoritmos es limitado (13). Así mismo, las últimas revisiones son inconsistentes con los datos en adultos (14). Este vacío en el conocimiento abre la posibilidad para describir el comportamiento de los marcadores inflamatorios y su relación con la gravedad de la enfermedad en este grupo de pacientes, así como posibles factores asociados.

1.2 Justificación

La enfermedad por SARS COV2 (COVID-19) se ha extendido por todo el mundo dejando millones de muertes (15,16). Los primeros casos se describieron a finales de 2019, por lo tanto, se considera que su fisiopatogenia es aún desconocida en su totalidad. La mayoría de artículos publicados hasta la fecha, se han realizado en la población adulta en quienes se presenta una forma más severa de la enfermedad sumada a una mayor mortalidad. Sin embargo, los estudios más recientes muestran que los niños si se pueden ver afectados con cuadros desde leves hasta severos que pueden comprometer la vida, pero que pueden tener una incidencia, manifestaciones clínicas y grados de severidad diferentes. En adultos, se han descrito diferentes parámetros bioquímicos, radiológicos y demográficos que pueden servir como marcadores pronósticos de hospitalización, requerimiento de UCIP, progresión a falla respiratoria, requerimiento de soporte hemodinámico, o muerte (9).

La caracterización y estratificación de estos marcadores inflamatorios en pacientes pediátricos con infección por nuevo coronavirus darán una base para determinar y guiar las indicaciones, interpretación y periodicidad con las que deben medirse estos marcadores en niños y adolescentes con infección por SARS CoV 2, de esta forma, se podría implementar medidas para atención y manejo de los pacientes pediátricos en nuestra población.

Hasta la fecha hay poca evidencia acerca de los marcadores de severidad en niños, por lo que se pretendió realizar un estudio retrospectivo de casos y controles en niños y adolescentes del Hospital Universitario Clínica San Rafael (HUCSR) y de la Clínica Infantil Colsubsidio (CIC). Con el presente estudio se desea caracterizar la población pediátrica con esta enfermedad y así mismo establecer los factores de riesgo tanto clínicos como paraclínicos

para la severidad de la enfermedad en niños con infección por covid-19 en dos hospitales pediátricos de alta complejidad para la atención en Bogotá.

El objetivo del presente estudio es comparar el comportamiento de los marcadores inflamatorios según la gravedad de la enfermedad de la infección por SARS CoV 2 en niños y adolescentes en dos instituciones de Bogotá, en el periodo comprendido entre abril de 2020 y marzo de 2022.

2. Marco Teórico

2.1 Generalidades clínicas

El SARS-CoV-2 es el tercer coronavirus que ha provocado una enfermedad grave en los seres humanos y se ha propagado a nivel mundial en las últimas dos décadas (16).

Este virus es un virus RNA monocatenario, tiene un diámetro de 60 nm a 140 nm y picos distintivos, que van desde 9 nm a 12 nm, dando a los viriones la apariencia de una corona solar. Este virus probablemente infectó por primera vez a los humanos como resultado de un evento de transmisión zoonótica a partir de los murciélagos (17–19). El periodo de incubación es de cinco días, con un intervalo entre uno a catorce días luego de la exposición (17). La vía de transmisión es principalmente de tipo respiratorio, por gotas de más de 5 micras, o menos cuando hay procedimientos que generan aerosoles, y son expulsadas durante la exposición cara a cara al hablar, toser o estornudar, y en menor grado, a través de superficies contaminadas (16,20). La enfermedad por COVID 19 tiene diferentes manifestaciones que van desde pacientes asintomáticos o con síntomas leves hasta enfermedad grave y muerte (Ver tabla 1) (5). Aproximadamente el 80% de los pacientes presentan síntomas leves, cuando es grave, COVID-19 es una enfermedad sistémica caracterizada por el síndrome de dificultad respiratoria aguda, hiperinflamación sistémica, tormenta de citoquinas, elevación de los biomarcadores de lesión cardíaca y marcadores inflamatorios, con compromiso multisistémico (21).

Tabla 1. *Manifestaciones clínicas enfermedad por COVID 19*

Asintomático	Prueba de ácido nucleico COVID positiva. Sin síntomas ni signos clínicos y la imagen del tórax es normal
Leve	Síntomas de infección aguda de las vías respiratorias superiores (fiebre, fatiga, mialgia, tos, dolor de garganta, secreción nasal, estornudos) o síntomas digestivos (náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea)

Moderado	Neumonía (fiebre frecuente, tos) sin hipoxemia evidente, TC de tórax con lesiones.
Grave (considerable)	Neumonía con hipoxemia ($SpO_2 < 92\%$)
Crítico	El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), puede tener shock, encefalopatía, lesión del miocardio, insuficiencia cardíaca, disfunción de la coagulación y lesión renal aguda.

Adaptado de Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. Clin Immunol. 2020;(January).(5)

Hay cuatro eventos clave en la progresión fisiopatológica de la enfermedad por COVID 19: invasión viral e infección primaria, respuesta inmune fisiológica inicial del huésped, fase hiperinflamatoria y disfunción orgánica múltiple. Estas a su vez se agrupan en la respuesta fisiológica normal y la respuesta hiperinflamatoria del huésped al virus que condiciona los casos de enfermedad grave (21).

2.2 *Diferencia en las manifestaciones clínicas y fisiopatología entre niños y adultos con COVID-19*

En general, los pacientes pediátricos con COVID-19 tienen síntomas relativamente más leves en comparación con los pacientes mayores.

Aún no están claros los mecanismos por los cuales se presenta esta diferencia, pero se han postulado algunas hipótesis. Se ha encontrado que los niños tienen menor cantidad de cargas virales (22). Una posibilidad es que el nivel de expresión de ACE2 pueda diferir entre adultos y niños, así mismo entre géneros ya que el gen ACE2 se encuentra en el cromosoma X (23). Otra hipótesis es que los niños tengan una respuesta cualitativamente diferente y menor al virus del SARS-CoV-2 con respecto a la de los adultos, debido a la involución tímica que conduce a un cambio en la distribución del subconjunto de células T desde células T vírgenes a células T de memoria central, células T efectoras y células T de memoria efectora. Este

proceso se acompaña de la pérdida de expresión de moléculas co-estimuladoras como CD-27 y CD-28, con una menor susceptibilidad a las infecciones. La capacidad de matar de las células T en una etapa temprana después del nacimiento, puede explicar la baja susceptibilidad al SARS-CoV-2 en los lactantes (24). Adicionalmente el envejecimiento se asocia con un aumento de las citoquinas proinflamatorias que gobiernan las funciones de los neutrófilos y se ha correlacionado con la gravedad del SDRA.

Otra posibilidad es que la presencia simultánea de otros virus en las mucosas pulmonares y vías respiratorias, común en los niños pequeños, puede permitir que el virus del SARS-CoV-2 compita con ellos y limite su crecimiento (5).

Por otra parte, se ha demostrado que el cierre temprano de escuelas y guarderías ha dado lugar a una exposición menos frecuente y, por tanto, a una menor tasa de infección en los niños (25). Así mismo, los niños tienen una fuerte respuesta inmune innata debido a la inmunidad entrenada (secundaria a las vacunas vivas y las infecciones virales frecuentes por otros gérmenes diferentes al coronavirus), lo que probablemente lleva a un control temprano de la infección en el sitio de entrada.

Otros factores que podrían contribuir son la excelente capacidad de regeneración del epitelio alveolar pediátrico, así mismo la menor cantidad de factores de riesgo como comorbilidades, tabaquismo y obesidad (25). En la *tabla 2* se resumen algunos de los factores que potencialmente protegen a los niños contra la enfermedad severa de COVID 19.

Tabla 2 Factores potenciales que protegen a los niños contra la infección grave por SARS-CoV-2

Factor de protección potencial	Mecanismos
Prevención de la exposición a virus	Aislamiento temprano y restricción de movimiento por el cierre de escuelas y guarderías entre otros

Factor de protección potencial	Mecanismos
Manejo apropiado de infecciones	Inmunidad entrenada (fuerte respuesta innata) debido a <ul style="list-style-type: none"> -Vacunas vivas (BCG, vacunas de virus vivos) - Infecciones de virus frecuentes Alta expresión de ACE-2 que metaboliza la angiotensina-2 Falta de inmuno-senescencia Buena capacidad de regeneración pulmonar.
Ausencia de factores de alto riesgo	Ausencia de comorbilidades relacionadas con el envejecimiento. Menor grado de obesidad, tabaquismo
Grupo de alto riesgo <ol style="list-style-type: none"> 1. Lactantes (<1 año) 2. Niños con enfermedades preexistentes (trastornos neurológicos, enfermedades pulmonares crónicas, incluido el asma, enfermedades cardíacas no corregidas y trastornos genéticos) 	

Adaptado de Lee PI, Hu YL, Chen PY, Huang YC, Hsueh PR. Are children less susceptible to COVID-19? J Microbiol Immunol Infect. 2020;53(3):371–2.

2.3 Biomarcadores inflamatorios en infección por SARS CoV 2 en pediatría

Luego de los casos de infección por SARS CoV2 reportados en pacientes adultos en diciembre de 2019 en China, en enero 26 de 2020 se describe el primer caso pediátrico en un paciente de 3 meses, en el cual por investigación de nexos epidemiológicos, se consideró que se produjo en el clúster familiar; para febrero 7 del 2020 ocurre la primera muerte pediátrica mundial, de un paciente de 14 años en Hubei (China) (26–28).

Los síntomas de la infección por este nuevo coronavirus aparecen después de un período de incubación de aproximadamente 5,2 días; el tiempo entre el inicio de los síntomas hasta la muerte oscila de 6 y 41 días con una mediana de 14 días, el cual depende de la edad del paciente y su estado inmunológico (17). A raíz de esto surgen dudas acerca de marcadores inflamatorios y su relación con la gravedad de la enfermedad, observando que aquellos pacientes con infección

por SARS-COV 2 tienen niveles sanguíneos significativamente altos de citoquinas y quimiocinas, entre estas, la IL2, IL7, IL10, GCSF, IP10, MCP1, MIP1 α y el TNF α (28).

Por lo tanto, el sistema inmunológico, y aquellas sustancias que favorezcan ya sea la progresión o la gravedad de la enfermedad, tienen un significado de importancia en la patogenia de la infección, surgiendo así, los biomarcadores. Se entiende por biomarcador, como aquella sustancia que mide una interacción entre un sistema biológico y un agente, que puede ser de diferentes tipos, en este caso, biológico, evaluando así una respuesta funcional o fisiológica, con la probabilidad del desarrollo de una enfermedad (29).

Aunque las características clínicas de la infección por SARS COV 2 se han definido de manera amplia, aún no son claras las anomalías de laboratorio en pacientes con infección por COVID-2019 (30).

2.4 *Biomarcadores en adultos*

Dado que se ha visto mayor severidad en adultos, son los estudios en este grupo de pacientes los que dominan la investigación acerca de biomarcadores y su relación con la gravedad de la enfermedad. El primer metaanálisis que realizó una caracterización basada en la evidencia del valor diagnóstico y pronóstico de los marcadores hematológicos e inmunológicos relacionados con el curso clínico de la infección (9), incluyó un total de 52 artículos con 6.320 pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) confirmadas por laboratorio; comparando entre enfermedad grave versus leve, ingreso a cuidado intensivo y mortalidad, con un total de 36 parámetros de laboratorio. El resultado fue que los pacientes con niveles elevados de glóbulos blancos y neutrófilos, dímero D, fibrinógeno, velocidad de sedimentación globular (VSG), procalcitonina (PCT), IL-6 y la IL-10, tiempo de protrombina (PT) prolongado, tuvieron mayores probabilidades de progresión a fenotipo grave. Adicionalmente los pacientes con niveles elevados de IL-6, PCT, dímero D y neutrófilos tenían la mayor probabilidad de mortalidad. Generando así, el uso de estos parámetros como marcadores que deben examinarse y medirse en los pacientes adultos con infección por SARS -CoV2 (9).

En los adultos fallecidos por esta infección, tres cuartas partes cursan con coagulación intravascular diseminada, incluyendo los criterios de laboratorio para diagnosticar la misma, durante el curso de la enfermedad, como biomarcadores de severidad (30). Está demostrado que

la respuesta inflamatoria juega un papel fundamental en la COVID-19, y la tormenta de citoquinas inflamatorias aumenta la gravedad de la misma. La proporción de pacientes con niveles aumentados de IL-6, PCR y PCT es significativamente mayor en la enfermedad grave en comparación con la leve; y estos juegan una característica como biomarcadores eficaces para evaluar gravedad, y predecir el resultado en los pacientes adultos (31).

Qiurong R et al mostraron que predictores de un desenlace fatal en los casos de COVID-19 incluyeron la edad, la presencia de enfermedades subyacentes, presencia de una infección secundaria y múltiples indicadores inflamatorios séricos elevados (32).

En los adultos se ha documentado linfopenia e hipercoagulabilidad en COVID-19 y se consideran marcadores de mal pronóstico.

2.5 *Biomarcadores en pediatría (estado del arte)*

Aún existen grandes interrogantes acerca de las características de la enfermedad por COVID-19 en los niños, así como los factores asociados al desarrollo de formas graves. En un estudio con 39 niños (edad entre 12 días a 16 años) con infección confirmada por SARS CoV 2, solo 15 cursaron con enfermedad grave, los cuales iniciaron con fiebre y síntomas abdominales y/o mucocutáneos principalmente, y todos evolucionaron a choque. La mayoría de pacientes presentaron una elevación significativa de proteína C reactiva, procalcitonina, dímero D, ferritina y linfopenia. Faltan estudios en la población pediátrica, para definirlos como biomarcadores de gravedad (33).

Sin embargo, de acuerdo con estudios hematológicos en pediatría, en la mayoría de los niños infectados con enfermedad grave la anomalía más común es la leucopenia. La linfopenia, que puede ser un marcador de enfermedad grave, a pesar que su identificación es más rara en los niños que en los adultos, ya que la población pediátrica comúnmente tiene un recuento de leucocitos normal cuando la enfermedad es leve. Se identificó la presencia de anemia e hipercoagulabilidad principalmente en aquellos niños que presentaban SIMS-TAC (34).

En una revisión sistemática, en la que se incluyeron niños entre 2 semanas y 17 años de edad, para un total de 12 artículos (66 pacientes), se informó que aquellos pacientes con enfermedad severa, solo el 3% cursan con linfopenia, a diferencia de los adultos, en donde el 80% de paciente con cuadros severos presentaron linfopenia (35).

La lactato deshidrogenasa (LDH) no parece ser un marcador analítico de gravedad entre los pacientes, lo que contrasta con los adultos (33).

En relación con el ingreso a cuidados críticos pediátricos, en Brasil se realizó un estudio prospectivo multicéntrico observacional en 19 unidades de cuidados intensivos pediátricos, que incluyó pacientes de 1 mes a 19 años, para un total de 79 pacientes, de los cuales 10 niños cursaron con SIMS-TAC. Similar a lo reportado en otros estudios, los síntomas gastrointestinales predominaron en este síndrome. Se encontró, que la duración media de la estancia fue de cinco días para todos los niños; en el 20% de todos los pacientes se midió: Troponina, CK y CK-MB, de los cuales el 50% cursaba con elevación. Los pacientes con comorbilidades eran de mayor edad. La linfopenia se reportó en el 38%, (50% aquellos que presentaban SIMS TAC), que aún sigue sin estar clara como marcador pronóstico en pediatría. Otros marcadores como VSG, PCR, LDH, dímero D, procalcitonina y ferritina estuvieron elevados en la mayoría de los pacientes evaluados, pero predominaron en los pacientes que cursaron con SIMS TAC, igual que la elevación de IL-6. Se informaron 2 muertes en el grupo de SIMS TAC. Como conclusión los pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico tenían síntomas más graves, un número mayor de biomarcadores inflamatorios, pero solo las comorbilidades y las enfermedades crónicas fueron predictores independientes de gravedad (36).

Por tanto, actualmente con respecto a los biomarcadores se considera que el recuento de leucocitos es el mejor indicador que permite diferenciar enfermedad leve de enfermedad grave, la linfopenia no implica peor pronóstico, la LDH no es un marcador de complicación, se desconoce la utilidad del fibrinógeno. En el curso de la enfermedad se puede evaluar la PCR y/o la PCT. Sin embargo, es importante individualizar los parámetros para monitorear la gravedad; y siempre se debe realizar una identificación precoz del choque. A pesar que en pediatría existen datos limitados sobre los hallazgos de laboratorio en niños con COVID-19, es una razón más que justifica la realización de este estudio.

3. Pregunta de investigación

¿Cuál es el comportamiento de los marcadores inflamatorios y posibles factores clínicos asociados en niños y adolescentes con infección por SARS CoV 2 y su relación con la severidad de la enfermedad, en pacientes atendidos en el Hospital Universitario Clínica San Rafael y en la Clínica Infantil Colsubsidio, entre abril de 2020 y marzo del 2022?

4. Objetivos

4.1 *Objetivo general*

Comparar el comportamiento de los marcadores inflamatorios y posibles factores clínicos asociados según la gravedad de la enfermedad de la infección por SARS CoV 2 en niños y adolescentes del Hospital Universitario Clínica San Rafael y de la Clínica Infantil Colsubsidio, Bogotá (Colombia).

4.2 *Objetivos específicos*

1. Caracterizar el espectro clínico de los niños y adolescentes con infección confirmada por SARS CoV 2 del HUCSR y de la CIC.
2. Estimar la frecuencia de presentación de alteraciones de los marcadores inflamatorios y posibles factores clínicos asociados en niños y adolescentes con infección por SARS CoV 2 del HUCSR y de la CIC, que ingresan a la UCIP por enfermedad crítica y aquellos que ingresan a hospitalización no UCIP
3. Establecer el perfil de alteración de los marcadores inflamatorios y posibles factores clínicos asociados que se presenta en los niños y adolescentes con infección por SARS CoV 2 del HUCSR y de la CIC, que ingresan a la UCIP y de aquellos que ingresan a hospitalización no UCIP

5. Formulación de hipótesis

5.1 Hipótesis nula

Las alteraciones de los marcadores inflamatorios y posibles factores clínicos asociados detectadas en los niños y adolescentes con infección confirmada por SARS CoV 2 que requieren hospitalización en cuidado intensivo son iguales a las alteraciones que presentan los niños y adolescentes que no requieren hospitalización en cuidado intensivo.

5.2 Hipótesis alterna

Las alteraciones de los marcadores inflamatorios y posibles factores clínicos asociados detectadas en los niños y adolescentes con infección confirmada por SARS CoV 2 que requieren hospitalización en cuidado intensivo son mayores a las alteraciones que presentan los niños y adolescentes que no requieren hospitalización en cuidado intensivo.

6. Metodología

6.1 Tipo y diseño de estudio

Estudio de casos y controles. Se realizó un estudio multicéntrico observacional analítico en el cual se consideraron las siguientes definiciones para su realización:

Definición de Caso: Se consideran como *casos* los pacientes con infección por SARS-COV-2, confirmada por PCR y/o inmunoglobulinas con manifestaciones severas de la enfermedad que requieren hospitalización en UCI

Definición de Control: se consideran como *controles* los pacientes con infección por SARS-COV-2 confirmada por PCR y/o inmunoglobulinas con manifestaciones leves/moderadas que requieren manejo en la institución (hospitalización no UCI).

La relación de caso: control fue de 1:2. Se tomaron la totalidad de los casos atendidos en las dos instituciones, y se hizo un muestreo aleatorizado con los controles, teniendo en cuenta el rango de edad (no mayor a dos años de diferencia).

6.2 Población y muestra

Población Referencia: pacientes con edades comprendidas entre 1 mes y 18 años, con infección confirmada por SARS CoV 2

Población Blanco: pacientes con edades comprendidas entre un mes y 18 años, con infección confirmada por SARS CoV 2 del Hospital Universitario Clínica San Rafael y de la Clínica Infantil Colsubsidio.

Población Estudio: pacientes pediátricos con edades comprendidas entre un mes y 18 años con infección confirmada por SARS CoV 2 del Hospital Universitario Clínica San Rafael y la Clínica Infantil Colsubsidio, que requirieron hospitalización en cuidado intensivo y hospitalización no UCIP, entre abril de 2020 y marzo del 2022.

6.3 Criterios de inclusión y exclusión

6.3.1 Criterios de inclusión:

- Todos los pacientes con edad comprendida entre un mes y 18 años con infección por SARS CoV 2 confirmada por PCR y/o inmunoglobulinas del HUCSR y de la CIC entre abril de 2020 y marzo del 2022 que cumplieron con los siguientes criterios:
- Pacientes hospitalizados en alguna de las dos instituciones participantes en hospitalización UCIP y no UCIP.
- Pacientes con reporte de marcadores inflamatorios entre la hora 0 y 72 horas después del diagnóstico de infección por nuevo coronavirus.

Caso: pacientes con infección por SARS-COV-2, confirmada por PCR y/o inmunoglobulinas con manifestaciones severas de la enfermedad que requirieron hospitalización en UCIP.

Control: se consideró como *controles* los pacientes con infección por SARS-COV-2 confirmada por PCR y/o inmunoglobulinas con manifestaciones leves/moderadas que requirieron manejo en la institución (hospitalización no UCI).

6.3.2 Criterios de exclusión:

- Pacientes remitidos a otra institución antes de completar su tratamiento.
- Pacientes que recibieron manejo por un periodo menor a dos días en la institución y posteriormente recibieron su tratamiento con hospitalización en casa.

6.4 Tamaño de muestra

Para estudiar la asociación y cuantificar su magnitud, se diseñó un estudio de casos y controles en el que se investigó la alteración de biomarcadores en una serie de pacientes que presentaron enfermedad severa por infección de SARS COVID 19 (casos) y una serie de pacientes con infección de SARS COVID 19 que no hicieron enfermedad severa (controles). Según literatura se considera que alrededor de un 32% (37) de los controles presentan alteración del recuento leucocitario, siendo este el principal marcador que diferencia enfermedad leve de enfermedad grave, y se considera como diferencia importante entre ambos grupos un odds ratio de 2.5,(38) sabiendo que los niños que desarrollan enfermedad

crítica son entre el 1% y el 5%. Con estos datos, calculamos el tamaño de muestra necesario en cada grupo para detectar un odds ratio de 2.5 como significativamente diferente de 1 con una confianza del 95% y un poder del 80%. De acuerdo con lo expuesto con anterioridad, se conocen los siguientes parámetros:

Tabla 3. *Cálculo muestral*

<i>Frecuencia de exposición entre los casos</i>	<i>0,05</i>
<i>Frecuencia de exposición entre los controles</i>	<i>0,32</i>
<i>Odds ratio a detectar</i>	<i>2,50</i>
<i>Nivel de seguridad</i>	<i>0,95</i>
<i>Potencia</i>	<i>0,80</i>
<i>Número de controles por caso</i>	<i>2</i>
<i>p1</i>	<i>0,05</i>
<i>p2</i>	<i>0,32</i>
<i>OR</i>	<i>2,50</i>
<u>TAMAÑO MUESTRAL MÍNIMO</u>	
<i>Casos</i>	<i>22</i>
<i>Controles</i>	<i>44</i>

Este tamaño fue el mínimo calculado para la realización de la prueba estadística más robusta y exigente en cuanto a tamaño de muestra, en la que se rechaza la hipótesis nula con nivel de significancia de 0,05, poder de 0,80 y un promedio de exposición en los controles de 0,32. Cálculo hecho en el Software StudySize3.0®.

6.5 Muestreo

Debido a que se incluyeron los pacientes que cumplían los criterios de selección hasta completar el tamaño de muestra calculado, se definió como un muestreo no probabilístico, debido a que se encontraron más sujetos de investigación que los calculados en el tamaño de la muestra, por lo tanto, fueron incluidos ya que no implicó mayores gastos de recurso humano o de recurso financiero y esto mejora el poder del estudio.

6.6 Definición y operacionalización de variables

6.6.1 Definiciones

Definición de Caso: Se consideran como *casos* los pacientes con infección por SARS-COV-2, confirmada por PCR y/o inmunoglobulinas con manifestaciones severas de la enfermedad que requieren hospitalización en UCI

Definición de Control: se consideran como *controles* los pacientes con infección por SARS-COV-2 confirmada por PCR y/o inmunoglobulinas con manifestaciones leves/moderadas que requieren manejo en la institución (hospitalización no UCI).

6.6.2 Operacionalización de variables

Tabla 4. Operacionalización de variables

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
Severidad de infección	Es la clasificación de los pacientes según manifestaciones clínicas y necesidad de manejo hospitalario, lo que define el grupo de estudio.	Cualitativa	Nominal dicotómica	1.Casos 2.Controles
Institución	Institución donde se realizó manejo del paciente	Cualitativa	Nominal dicotómica	1.Hospital Universitario Clínica San Rafael 2.Clínica Infantil Colsubsidio
Edad	Meses transcurridos desde el nacimiento hasta el ingreso a UCIP	Cuantitativa	De razón	Número de meses
Sexo	Conjunto de peculiaridades que caracterizan a los individuos de una especie dividiéndolos en	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Masculino 2. Femenino

Hospitalización	Área de destino del paciente en la institución.	Cualitativa	Nominal dicotómica	1.Cuidado intensivo 2.Sala general
Diagnóstico	Forma de diagnosticar la infección	Cualitativa	Nominal dicotómica	1.PCR (incluyendo film array) 2.Inmunoglobulinas
Causa de ingreso a cuidado intensivo	Diagnóstico principal que genera el ingreso del paciente a la unidad de cuidado intensivo	Cualitativa	Nominal politómica	1. Insuficiencia respiratoria 2. Choque con requerimiento de soporte vasoactivo 3. Sepsis 4. Lesión renal con requerimiento de terapia de reemplazo renal 5. Necesidad de infusión de inmunoglobulina 6. Alteración neurológica 7. Quirúrgica 8. Endocrina
PIM-2 (Índice de mortalidad pediátrica)	Escala que predice la mortalidad en pacientes que ingresan a cuidado crítico. El cual define un riesgo (OR) según	Cualitativa	Ordinal politómica	Índice / Probabilidad 0-5 alta probabilidad de supervivencia

	variables como edad, diagnóstico de alto o bajo riesgo, uso de ventilación mecánica, TA y valores de base exceso entre otros			6-15 buena probabilidad de supervivencia 16-30 baja probabilidad de supervivencia >30 escasa probabilidad de supervivencia
Comorbilidad	Enfermedad o condición previa a la enfermedad actual	Cualitativa	Nominal politómica	1. Respiratoria 2. Cardiovascular 3. Gastrointestinal 4. Oncológica 5. Inmunodeficiencia 6. Neurológica 7. Endocrinológica 8. Prematuridad 9. Misceláneas (no incluidas en las previas)
Manifestaciones clínicas	Relación entre los signos y síntomas que se presentan en una determinada enfermedad	Cualitativa	Nominal politómica	1. Síntomas respiratorios 2. Gastrointestinal 3. Renal 4. Cardiovascular 5. Enfermedad multisistémica, Kawasaki 5. Neurológico 6. Hematológico y linfático

				<p>7.Cutáneo</p> <p>8.Hepático</p> <p>9.Ocular</p> <p>10.Olfatorio y gustativo</p> <p>11. Endocrinológico</p> <p>12. Fiebre</p>
Severidad de los síntomas	<p>Asintomático:</p> <p>Ausencia de síntomas, signos clínicos y radiológicos, asociados a una PCR positiva para SARS-CoV-2</p> <p>Síntomas leves:</p> <p>Síntomas de vía aérea superior como tos, rinorrea, odinofagia, estornudos, fiebre, fatiga, mialgias. Examen pulmonar normal.</p> <p>Algunos casos pueden no tener fiebre y otros algunos síntomas gastrointestinales</p>	Cualitativa	Ordinal politómica	<p>1. Asintomático</p> <p>2. Síntomas leves</p> <p>3. Síntomas considerables</p> <p>4. Síntomas críticos</p>

	<p>como nauseas, vomito, dolor abdominal, diarrea.</p> <p>Síntomas</p> <p>Graves: Síntomas respiratorios inicialmente se pueden asociar con síntomas gastrointestinal como diarrea. El deterioro clínico ocurre usualmente en una semana con el desarrollo de disnea e hipoxemia (SaO₂ <90% ambiente)</p> <p>Síntomas críticos: SDRA o falla respiratoria y pueden presentar choque, encefalopatía, lesión miocárdica o falla cardiaca, coagulopatía, lesión renal aguda y disfunción</p>			
--	--	--	--	--

	orgánica múltiple.			
O ² suplementario	Sistema de O ² requerido por el paciente	Cualitativa	Ordinal politómica	1.CN convencional 2. MNRI 3.Ventury 4. CNAF 5. VMNI 6. VMI
Ventilación Mecánica	Procedimiento que emplea un aparato mecánico para satisfacer parcial o totalmente el intercambio gaseoso de un paciente	Cualitativa	Nominal politómica	1.Convencional 2.VMNI 3.Alta frecuencia 4. No requiere
Soporte vasoactivo	Uso de fármacos que causan aumento en la presión arterial.	Cualitativa	Nominal politómica	1.Noradrenalina 2.Adrenalina 3.Vasopresina 4.Azul de metileno 5. No requiere
Terapia de reemplazo renal	La terapia de sustitución renal es el reemplazo de la función del riñón en pacientes con insuficiencia renal.	Cualitativa	Nominal politómica	1.Diálisis peritoneal 2.Hemodiálisis 3.Hemofiltración 4.No requiere

Recuento de leucocitos	Valor del recuento de leucocitos en hemograma	Cuantitativa	De razón	Número de Leucocitos/mm ³ en sangre
Recuento de neutrófilos	Valor de recuento de neutrófilos en hemograma	Cuantitativa	De razón	Número de Neutrófilos/mm ³ en sangre
Recuento de linfocitos	Valor de recuento de linfocitos en hemograma	Cuantitativa	De razón	Número de Linfocitos/mm ³ en sangre
Recuento de monocitos	Conteo absoluto según porcentaje de monocitos con respecto al recuento total de leucocitos en hemograma	Cuantitativa	continua	Número de monocitos/mm ³ en sangre
Recuento de eosinófilos	Conteo absoluto según porcentaje de eosinófilos con respecto al recuento total de leucocitos en hemograma	Cuantitativa	De razón	Número de eosinófilos/mm ³ en sangre
Hemoglobina	Valor de la hemoglobina en el hemograma	Cuantitativa	De razón	Valor en g/dl

Plaquetas	Valor del recuento plaquetario en el hemograma	Cuantitativa	De razón	Número de Plaquetas/mm ³ en sangre
Proteína C Reactiva	Proteína producida por el hígado como mediador inflamatorio.	Cuantitativa	De razón	Valor PCR
LDH	Proteína que cumple una función importante en la producción de energía por el cuerpo. Se encuentra en casi todos los tejidos del cuerpo, entre ellos, los de la sangre, el corazón, los riñones, el cerebro y los pulmones. Se encuentra alterada como consecuencia de daño en tisular.	Cuantitativa	De razón	Valor LDH
Dímero D	Fragmento de proteína que se produce con la	Cuantitativa	De razón	Valor Dímero D

	disolución de los coágulos de sangre.			
Tiempo de protrombina (PT)	Prueba que mide el tiempo que tarda la porción líquida de la sangre (plasma) en coagularse.	Cuantitativa	De razón	Valor PT
Tiempo de tromboplastina	Prueba que mide el tiempo que tarda la porción líquida de la sangre (plasma) en coagularse.	Cuantitativa	De razón	Valor PTT
Ferritina	La ferritina es una proteína que almacena el hierro en las células.	Cuantitativa	De razón	Valor Ferritina
Troponina	Es una proteína globular de gran peso molecular y tres subunidades, presente en el sarcoplasma de las fibras de los músculos estriados, es decir del músculo cardiaco y del músculo esquelético	Cuantitativa	De razón	Valor Troponina

Fibrinógeno	Es una proteína plasmática producida por el hígado. Desempeña un papel esencial en la coagulación de la sangre.	Cuantitativa	De razón	Valor Fibrinógeno
Albúmina	Proteína producida por el hígado, tiene como función el mantenimiento de la presión oncótica y el transporte de sustancias.	Cuantitativa	De razón	Valor Albúmina
Transaminasa glutámico-oxalacética (AST o TGO)	Conjunto de enzimas que intervienen en el metabolismo y en la producción de distintos aminoácidos.	Cuantitativa	De razón	Valor AST
Transaminasa glutámico-pirúvica (ALT o TGP)	Conjunto de enzimas que intervienen en el metabolismo y en la producción de distintos aminoácidos.	Cuantitativa	De razón	Valor ALT
Creatinina	Producto del metabolismo muscular a un ritmo	Cuantitativa	De razón	Valor Creatinina

	constante como parte de la actividad diaria normal.			
Nitrógeno ureico	Producto de la degradación proteica.	Cuantitativa	De razón	Valor BUN
Triglicéridos	Tipo de lípidos en sangre	Cuantitativa	De razón	Valor triglicéridos
Hallazgos Rx de tórax	Estudio imagenológico que genera imágenes del corazón, los pulmones, las vías respiratorias y los vasos sanguíneos (24).	Cualitativa	Nominal politómica	1.Opacidades intersticio peribronquial 2.Opacidades en vidrio esmerilado 3.Consolidación 4.Derrame pleural 5.Rx de tórax normal
Hallazgos Ecocardiograma	Prueba diagnóstica de imagen, no invasiva, en la que se emplean ondas sonoras de alta frecuencia. Se observa el tamaño del corazón, el grosor de sus paredes, su funcionamiento global y regional y el aspecto y	Cualitativa	Nominal politómica	1.Dilatación de coronarias 2.Anomalías valvulares 3.Derrame pericárdico 4.Pericarditis 5.Miocarditis 6.Hipertensión pulmonar 7.Cardiopatía asociada

	comportamiento de sus válvulas.			8. Disfunción ventricular 9. Ecocardiograma normal
Fracción de eyección FE	Porcentaje de la cantidad de sangre que el ventrículo izquierdo bombea hacia la aorta con cada contracción.	Cuantitativa	De razón	Porcentaje FE
Coinfección	Infección simultánea de un huésped por parte de múltiples agentes patógenos	Cualitativa	Nominal politómica	1.Virus 2.Bacterias 3.Hongos 4.Ninguna
Tipo de germen	Nombre de agente infeccioso	Cualitativa	Nominal politómica	1.Bacteria 2.Virus 3.Bacteria y virus
Presencia de Inmunoglobulina G	Es el tipo de anticuerpo que más abunda en el cuerpo y brinda protección contra las infecciones bacterianas y víricas.	Cualitativa	Nominal dicotómica	1.Si 2.No

Uso de Ivermectina	Antiparasitario formado por una mezcla 80:20 de avermectina B1a y B1b.	Cualitativa	Nominal dicotómica	1.Si 2.No
Uso de Ácido acetilsalicílico	Fármaco de la familia de los salicilatos. Tiene propiedades analgésicas, antipiréticas, antiinflamatorias y antiagregantes, debido a su efecto inhibitorio, no selectivo, de la ciclooxigenasa	Cualitativa	Nominal dicotómica	1.Si 2.No
Esteroides	Compuestos orgánicos con funciones hormonales, regulatorias y estructurales.	Cualitativa	Nominal dicotómica	1.Si 2.No
Antibiótico	Fármaco usado para combatir las infecciones	Cualitativa	Nominal dicotómica	1.Si 2.No
Tipo de Esteroide	Tipo de esteroide usado en el tratamiento de la infección por SARS	Cualitativa	Nominal politómica	1.Dexametasona 2.Hidrocortisona 3.Metilprednisolona 4.Prednisona

	CoV2 durante la hospitalización.			
Días de tratamiento con esteroides	Número de días que el paciente recibió esteroides	Cuantitativa	De razón	Número de días
Días de soporte vasoactivo	Número de días que el paciente requiere medicamentos vasoactivos.	Cuantitativa	De razón	Número de días
Días de ventilación mecánica	Periodo en días comprendido desde el inicio de la ventilación mecánica y el retiro de la misma	Cuantitativa	De razón	Número de días
Días de sistema de alto flujo	Periodo en días comprendido desde el inicio del sistema de alto flujo y el retiro del mismo	Cuantitativa	De razón	Número de días
Días de estancia en UCIP	Periodo en días comprendido desde el ingreso a UCIP y el egreso de la misma	Cuantitativa	De razón	Número de días
Días de estancia hospitalaria	Periodo en días comprendido desde el ingreso hasta el egreso de la institución.	Cuantitativa	De razón	Número de días

Mortalidad del paciente	Magnitud con la que se presenta la muerte en una población, en un lapso de tiempo y espacio determinado	Cualitativa	Nominal politémica	1.Si 2.No
-------------------------	---	-------------	-----------------------	--------------

Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos

El estudio contempló la revisión de las historias clínicas de los pacientes que cumplan los criterios de inclusión y el registro de los valores de las variables de interés. Esta revisión se llevó a cabo por el grupo de investigadores y se consignaron los datos en un formato creado para tal fin (anexo 1).

Los formatos de seguimiento y la correspondiente carpeta de archivo, están ubicados en la coordinación del servicio de cada unidad de cuidado crítico, con custodia institucional. Cada uno de estos formatos se digitó en la base de datos construida para su almacenamiento en el programa Excel, los datos fueron transcritos por dos digitadores de manera independiente, y posteriormente se cotejaron con el objetivo de controlar errores de recolección en la información secundarios al mal registro. El archivo cuenta con una contraseña que solo es de conocimiento de los autores del presente estudio, no se tendrá acceso a los datos por parte de personas fuera de los principales. Se garantizó la confiabilidad de los datos.

Adicionalmente, se obtuvieron algunos datos del módulo de laboratorio de ambas instituciones.

6.7 Plan de procesamiento de muestras biológicas

En el caso del presente estudio no aplica el procesamiento de muestras biológicas ya que la información fue sacada de historias clínicas

6.8 Plan análisis de datos

Para el análisis descriptivo se emplearon medidas de tendencia central y de dispersión en variables cuantitativas, y frecuencias y proporciones para variables cualitativas. Se estableció si hay distribución normal de las variables con la prueba Kolmogorov-Smirnov.

También se realizó un análisis bivariado según las variables clínicas de interés, para este apartado se usaron tablas de contingencia de 2x2, para las variables de índole cualitativo y gráficas de resumen según el tipo de variable.

Las diferencias entre las variables continuas fueron analizadas utilizando la T de student o prueba de los rangos con signo de Wilcoxon de acuerdo a como sea indicado, según el tipo de distribución que presenten. En caso de comparar variables cualitativas entre sí se usó prueba χ^2 o prueba de Fisher (en caso de encontrar casillas con $n < 5$).

Las asociaciones, mediante diferencia de medias y/o proporciones según la naturaleza de la variable, permitieron predecir el resultado de cada uno de los marcadores con la variable cualitativa (severidad o no).

Según el tamaño de la muestra durante la recolección de datos, se evaluó la posibilidad de establecer un modelo de regresión logística.

6.9 Alcances y límites de la investigación

El alcance del presente estudio este estudio proporciona información clínica importante sobre el comportamiento de las diferentes formas de presentación clínica de la COVID-19 en niños y que puede ayudar a reconocer precozmente a los pacientes con riesgo de complicaciones.

En cuanto a las limitaciones de este estudio, encontramos que incluye dos centros de Bogotá, por lo tanto, no sabemos si los datos se pueden aplicar a otras poblaciones.

En cuanto a las limitaciones clínicas para la realización del presente estudio, es la ausencia de datos paraclínicos, especialmente en los controles ya que no tenían indicación y por lo tanto algunos datos no se pudieron comparar de forma adecuada. Entre ellos, solo el 24% de los pacientes tenía hemograma control a las 72 horas, que fue en la sección que se encontró mayor relación de los índices leucocitarios, por lo tanto, valdría la pena realizar más estudios evaluando el cambio de los laboratorios según la progresión de la enfermedad.

Otra limitación clínica para la realización del estudio fue que el recuento de linfocitos, el recuento de monocitos y algunos de los marcadores inflamatorios hematológicos calculados cambian significativamente con el aumento de la edad, pero se considera esto, como un cambio fisiológico; por tanto, se considera que sería adecuado comparar la relación por edades, en un esfuerzo por reducir los diagnósticos erróneos en la práctica clínica.

7. Aspectos éticos

7.1 Equipo de investigación

Investigador Principal

María Angélica Rodríguez Suesca, Pediatra Universidad del Rosario; estudiante de alta especialidad Cuidados Intensivos Pediátricos. Participa en la elaboración del protocolo, construcción del marco teórico, recolección de datos, análisis de datos, construcción de la discusión y conclusiones.

Email: angelicars28@hotmail.com

Investigadores asociados

Dra. Catalina Gutiérrez – Residente de Pediatría UMNG. Participa en la construcción del marco teórico, recolección de datos.

Dra. Mónica Méndez – Residente de Pediatría UMNG. Participa en la construcción del marco teórico, recolección de datos.

Tutores Temáticos

Diana Ruiz, Médico Intensivista Pediatra. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Universitario Clínica San Rafael y Clínica Infantil Colsubsidio. Participa en la elaboración del protocolo, construcción del marco teórico, recolección de datos, análisis de datos, construcción de la discusión y conclusiones.

Email: dianaruiz220@gmail.com

Dr. Edwin Castiblanco Ruiz, Neumólogo Pediatra HUCSR Hospital Universitario Clínica San Rafael. Hospital Universitario Clínica San Rafael. Participa en la elaboración del protocolo, recolección de datos y lectura de imágenes.

Email: edwinfcas@gmail.com

Dr. Iván Gutiérrez - Infectólogo Pediatra, Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos Clínica Infantil Colsubsidio. Participa en la elaboración del protocolo, recolección de datos.
Email: ivanfelipegutierrez@gmail.com

Dra. Adriana Cárdenas Muller, Médico Intensivista Pediatra, Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos Clínica Infantil Colsubsidio. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Clínica Infantil Colsubsidio, Docente Universidad del Rosario. Participa en recolección de datos, análisis de datos, construcción de la discusión y conclusiones.
Email: cardenasadri@yahoo.com

Msc Alexander Casallas Vega – Epidemiólogo Asesor externo. Participa en la elaboración del protocolo, en el diseño de la metodología, cálculo de la muestra, análisis de datos, construcción de la discusión y conclusiones.
Email: casallasvega@gmail.com

7.2 Categoría de la investigación

Según resolución No 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia (40) se considera una investigación sin riesgo, ya que es un estudio que emplea el registro de datos de procedimientos comunes, y no se realizó ninguna modificación en pro del estudio. No presenta conflictos de interés.

7.3 Población sujeta de investigación

La población de estudio que se abordará son pacientes pediátricos con edades comprendidas entre un mes y 18 años con infección confirmada por SARS CoV 2 del Hospital Universitario Clínica San Rafael y la Clínica Infantil Colsubsidio, que requirieron hospitalización en cuidado intensivo y hospitalización no UCIP, entre abril de 2020 y marzo del 2022. Se trata de un estudio prospectivo por lo que no se considera población vulnerable ya que no se realizó ninguna intervención. Se excluyeron pacientes remitidos a otra institución antes de completar

su tratamiento y pacientes que recibieron manejo por un periodo menor a dos días en la institución y posteriormente recibieron su tratamiento con hospitalización en casa. No se discriminaron pacientes por raza, condición social ni cualquier otra condición de vulnerabilidad. Se obtuvieron los datos de las historias clínicas de 171 participantes en total para su análisis.

7.4 Proceso de obtención de consentimiento informado

El proceso de consentimiento informado no se llevó a cabo, debido a que se trata de un estudio retrospectivo y los datos fueron tomados de las historias clínicas de pacientes ya atendidos. Esta toma de información fue avalada, antes de iniciar el estudio, por el comité científico y por el comité de ética de las instituciones.

7.5 Uso de datos personales

Se mantuvo la confidencialidad de los nombres de los pacientes y de los datos obtenidos durante la observación en las unidades de estancia hospitalaria, tanto de cuidado crítico como de estancia general, igualmente privacidad de la información. Se considera que la historia clínica es un documento reservado y se mantuvo el anonimato de los pacientes en todo momento.

Los resultados serán socializados con los servicios a manera de ejercicio académico una vez finalizó el estudio. Esto para el personal de salud involucrado en la atención y cuidado de los pacientes.

Los formularios de recolección y la base de datos fueron almacenados en el disco duro de los computadores personales de uno de los investigadores principales con clave personalizada que solo los investigadores principales tendrán acceso, durante el transcurso del estudio, posteriormente harán parte de la custodia de las diferentes instituciones por un periodo de diez años según la resolución 1995 de historias clínicas.

7.6 Riesgos y Beneficios

En el presente estudio se corren potenciales mínimos riesgos ya que los investigadores no estuvieron expuestos a pacientes directamente, ni a sustancias biológicas o químicas.

Los beneficios de participar en el estudio están derivados del producto final, ya que la construcción de conocimiento podrá ser publicada en una revista indexada que servirá para crecimiento profesional de los autores. No existen beneficios directos para los pacientes.

7.7 Titularidad de la información

Tanto los investigadores principales como los coautores y asesores harán parte de los autores de la publicación posterior a la finalización del trabajo.

7.8 Criterios que se tendrá en cuenta para definir la autoría de los productos de investigación

Se tendrán en cuenta los autores con contribución sustancial a la concepción y diseño del proyecto o a la adquisición, análisis o interpretación de los datos par el trabajo; igualmente al momento de analizar, revisar o redactar para contenido intelectual del mismo. En todos los casos se solicitará contribución y aprobación de la versión final para publicar, llegando a acuerdos por consenso en todos los aspectos del trabajo.

8. Administración del proyecto

8.1 Presupuesto

Rubros		Fuente de financiación	Total Costos
Categoría	Materiales		
Investigadores	Tiempo como recurso humano	Recursos propios	\$30.000.000
Papelería	Fotocopias, impresiones, cartucho de impresión, empastado del artículo	Recursos propios	\$200.000
Sistemas	Internet, Microsoft Excel, memoria de almacenamiento	Recursos propios	\$250.000
Transporte	Gasolina, parqueaderos	Recursos propios	\$300.000
Financiación del proyecto	Presupuesto total (no aplica ningún tipo por agentes externos)	Recursos propios	\$32'000.000

8.2 Cronograma

Actividades	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	
Realización Protocolo de Investigación	■	■	■	■	■																				
Sometimiento del protocolo al comité técnico						■																			

9. Resultados

En el periodo comprendido entre abril de 2020 y marzo del 2022 se completó la muestra con un total de 171 pacientes, entre los cuales 51 requirieron ingreso a UCI (casos) y 120 hospitalizados en sala general (controles), con una relación de 1:2 aproximadamente. Se tuvo en cuenta la prueba de normalidad para reportar los resultados (población paramétrica o no paramétrica)

9.1 Características de la población

La mediana de edad para el grupo de casos fue 19 meses con un rango IQ entre 0 y 15.8 años y para controles 30 meses con un rango IQ entre 0 y 17.7 años. Hubo una mayor cantidad de población menor a un año en los dos grupos, con un pico adicional entre los 5 a 12 años en el grupo de casos. Se encontró un ligero predominio del sexo masculino en los dos grupos, sin diferencias significativas entre los grupos. Ver tabla 5.

Tabla 5. Características demográficas de la población estudiada (n=171)

Variable	Características	Casos (n=51) % (n)	Controles (n=120) % (n)	P*
Edad	Mediana	19 meses	30	0.02
	IQ25-75	1 mes – 7.5 años	9 meses- 7.8 años	
	Mín - máx	0 meses –15.8 años	0 meses-17.7 años	
Edad	≤ 1 años	47.6% (24)	28.3% (34)	0.51
	Entre 13-36 meses	13.7% (7)	26.6% (32)	
	Entre 37–60 meses	3.92% (2)	12.5% (15)	
	Entre 5 – 12 años	23.5% (12)	15.8% (19)	
	≥ 12 años	11.7% (6)	16.6% (20)	
Sexo	Femenino	41.1% (21)	47.5% (57)	0.87
	Masculino	58.8% (30)	52.5% (63)	

En cuanto a las características clínicas de la población en estudio, el 92.1% de los casos y 99.1% de los controles se realizó el diagnóstico por PCR. Todos los pacientes diagnosticados sólo con inmunoglobulinas se relacionaron con choque o SIMS TAC.

El 99% de los casos requirieron oxígeno suplementario, de estos, el 35.3% (n=18) requiere ventilación mecánica invasiva (el 25.4% ventilación tipo convencional y el 7.84% alta frecuencia), el 33.2% (n=17) cánula nasal de alto flujo, y ventilación no invasiva el 5.8% (n=3); en el grupo control, el 35.8% de los pacientes no requirieron oxígeno suplementario. El 45% de los casos, requirieron algún tipo de soporte hemodinámico, principalmente noradrenalina. Ningún paciente requirió terapia de soporte renal. Ver tabla 6.

Tabla 6. Características clínicas de la enfermedad por grupos de población (n=171)

Variable	Características	Casos (n=51)	Controles (n=120)	P*
		% (n)	% (n)	
Diagnóstico	PCR	92.1% (47)	99.1% (119)	0.61
	Inmunoglobulinas	5.88% (3)	0.00% (0)	
	Ambas	1.96% (1)	0.83% (1)	
Comorbilidad	Si	39.2% (20)	34.1% (41)	0.97
	No	60.7% (31)	65.8% (7)	
Severidad de la enfermedad	Síntomas leves	3.92% (2)	36.6% (44)	0.59
	Moderados	50.9% (26)	63.3% (76)	
	Críticos	45.1% (23)	0.00% (0)	
O ² suplementario	Cánula nasal	21.5% (11)	59.1% (71)	0.04
	MRNI	11.7% (6)	5.0% (6)	
	CNAF	33.2% (17)	0.00% (0)	
	VMNI	1.96% (1)	0.00% (0)	
	VM invasiva	29.4% (15)	0.00% (0)	
	Ninguna	1.96% (1)	35.8% (43)	
Ventilación mecánica	Convencional	25.4% (13)	0.00% (0)	0.01
	VM no invasiva	1.96% (1)	0.00% (0)	
	Alta frecuencia	7.84% (4)	0.00% (0)	
	Ninguna	64.7% (33)	100.0% (119)	

Variable	Características	Casos (n=51)	Controles (n=120)	P*
		% (n)	% (n)	
Terapia de reemplazo renal	Ninguno	0.00% (0)	0.00% (0)	0.99
Soporte vasoactivo	Noradrenalina	29.41% (15)	0.00% (0)	0.01
	Adrenalina	5.88% (3)	0.00% (0)	
	Ninguno	54.9% (28)	100.0% (120)	
	Noradrena+adrenalina	3.92% (1)	0.00% (0)	
	Noradrenalina+Adrena lina+vasopresina	3.92% (1)	0.00% (0)	
	Noradrenalina+vasopr esina	1.96% (1)	0.00% (0)	

* Prueba de normalidad Kolmogorov smirnov

En cuanto a las causas de ingreso, la principal causa de ingreso a UCIP es insuficiencia respiratoria 62% de los casos (n=32), seguido de choque 35.2% (n=18) y sepsis 25,4% (n=13), entre otras como quirúrgicas (3 casos de apendicitis), requerimiento de inmunoglobulina y neurológicas y endocrinas, en esta última llama la atención, dos casos de cetoacidosis diabética.

En las causas de ingreso a sala general, el 60% fue por requerimiento de oxígeno (n=72), 19% (n=23) por deshidratación, entre otras como neurológicas y por fiebre persistente. Ver tabla 7.

Tabla 7. Causa de ingreso a sala general o UCIP (n=171)

Causa de ingreso	Casos	Controle
	(n=51) % (n)	s (n=120) % (n)
Insuficiencia respiratoria	22	
Insuficiencia respiratoria, choque con requerimiento de soporte vasoactivo	7	0

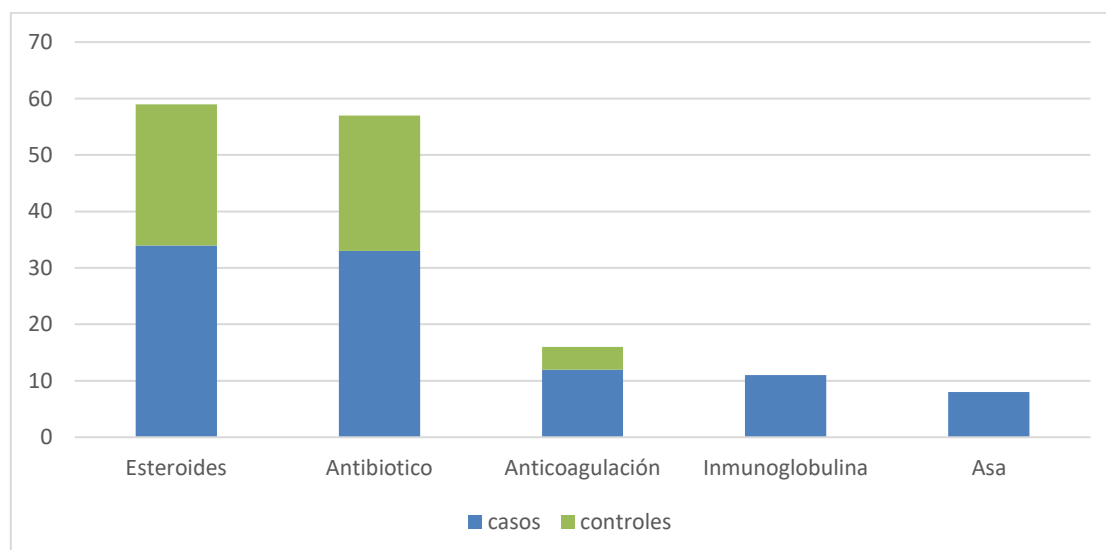
Causa de ingreso	Casos (n=51) % (n)	Controles (n=120) % (n)
Insuficiencia respiratoria, choque con requerimiento de soporte vasoactivo, sepsis	2	0
Deshidratación	0	13
Deshidratación, otra	0	3
Deshidratación, requerimiento de oxígeno	0	1
Otra	2	24
Choque con requerimiento de soporte vasoactivo	4	0
Choque con requerimiento de soporte vasoactivo, 3. Sepsis	1	0
Choque con requerimiento de soporte vasoactivo, sepsis, necesidad de infusión de inmunoglobulina, requerimiento de oxígeno	1	0
Choque con requerimiento de soporte vasoactivo, sepsis, quirúrgica	1	0
Choque con requerimiento de soporte vasoactivo, necesidad de infusión de inmunoglobulina	1	0
Choque con requerimiento de soporte vasoactivo, quirúrgica	1	0
Sepsis	4	2
Sepsis, insuficiencia respiratoria	1	0
Sepsis, otra	0	1
Necesidad de infusión de inmunoglobulina	2	0
Alteración neurológica	1	1
Alteración neurológica, otra	0	2
Quirúrgica	0	1
Endocrina	1	1
Requerimiento de oxígeno	0	59
Requerimiento de oxígeno, deshidratación	0	5
Requerimiento de oxígeno, deshidratación, otra	0	1

Causa de ingreso	Casos	Controles
	(n=51)	s (n=120)
	% (n)	% (n)
Requerimiento de oxígeno, otra	0	6
Total	51	120

El tratamiento farmacológico más común fueron los esteroides sistémicos con un 34.5% (n=59), sin una diferencia significativa entre los grupos. El 33% (n=58) de los pacientes recibió antibiótico. El 9.3% (n=15) recibió anticoagulación, principalmente en el grupo de los casos. Sólo pacientes con enfermedad crítica, recibieron inmunoglobulina o ácido acetilsalicílico. Ver figura 1

En cuanto a la clasificación nutricional en menores de 5 años, la mayoría tenían un peso adecuado para la talla (n=91, 24 casos, 67 controles), seguido de riesgo de desnutrición aguda, (n=13, 4 casos y 13 controles) sin diferencias significativas entre los grupos. Ver figura 1 .

Figura 1. Tratamiento farmacológico en la población en estudio por grupos (n=171)



En cuanto a los desenlaces clínicos, la mediana de estancia hospitalaria fue de 8 días para casos y de 3 días para controles.

La mediana de estancia en UCIP de 4 a 5 días, días de ventilación mecánica 5 días, soporte hemodinámico 4 días. No hubo mortalidad en el grupo control y la mortalidad fue de 5.88% para el grupo de casos, que corresponde a 1.7% del total de pacientes. Ver tabla 8.

Tabla 8. *Desenlaces clínicos por grupos (n=171)*

Variable	Características	Casos (n=51)	Controles (n=120)
		% (n)	% (n)
Estancia hospitalaria	Mediana	8	3 días
	IC25-75	6 -15 días	2 -4 días
	Mín - máx	1 -41	0 - 21
Sistema de alto flujo O ² (n=32)	Mediana	3 días	2 días
	IC25-75	2 -9	No aplica
	Mín - máx	1 - 15	No aplica
Estancia en UCI	Mediana	4 – 5 días	No aplica
	IC25-75	2 – 11 días	
	Mín - máx	0 -32	
VM (días) (n=18)	Mediana	5 días	
	IC25-75	3 -11	No aplica
	Mín - máx	1 - 24	
Soporte hemodinámico (n=23)	Mediana	4 días	
	IC25-75	2 -6	No aplica
	Mín - máx	0 - 12	
Esteroides (n=61 caso 35 26 contr)	Mediana	4-5 días	2-3días
	IC25-75	3 -10	2 -5
	Mín - máx	1-29	2 - 7
Mortalidad	Si	5.88% (3)	0.0% (0)

9.2 Alteraciones en los marcadores niños y adolescentes con infección por SARS CoV 2 en UCIP y sala general

En cuanto a los marcadores para enfermedad crítica, tomados al ingreso de la institución, se encontró una ligera leucocitosis en los pacientes con enfermedad crítica, valores como hemoglobina y plaquetas, no mostraron diferencias entre ambos grupos.

Se encontró una diferencia significativa ($p < 0.05$) en el conteo de leucocitos, plaquetas, LDH, valor de la PCR y el dímero D en pacientes con enfermedad crítica (casos).

Otros marcadores como el conteo de linfocitos, monocitos, eosinófilos, hemoglobina no presentaron diferencias significativas entre los casos y los controles. Sin embargo, llama la atención que 57.3% ($n=97$) de los pacientes presentaban porcentaje de monocitos elevado (considerado como más del 8% del conteo de leucocitos), aunque sin encontrar diferencia significativa en el conteo total de monocitos ni entre los grupos. Ver tabla 9.

Tabla 9. Comparación de los resultados de los marcadores entre casos y controles al momento del ingreso ($n=171$)

Variable	Características	Casos (n=51) % (n)	Controles (n=120) % (n)	P*
Conteo leucocitos al ingreso	Mediana	10,470	8,450	0.01
	IC25-75	7,410 – 12,430	5,930- 11,460	
	Mín - máx	1,150–29,470	1,880-29,600	
Conteo absoluto de neutrófilos (ingreso)	Mediana	4,996	3,423	0.04
	IC25-75	2,297 – 8,200	2,144 – 5,790	
	Mín - máx	253 – 22,709	311 – 18,233	
Conteo absoluto de linfocitos (ingreso)	Mediana	2,249	2714	0.62
	IC25-75	1,054 – 4,557	1,825 – 4,530	
	Mín - máx	179 – 10,952	402 -14,529	
Conteo absoluto de monocitos (ingreso)	Mediana	818	854	0.86
	IC25-75	538 - 1207	512 – 1,237	
	Mín - máx	80 - 3024	29 - 939	

Variable	Características	Casos (n=51)	Controles (n=120)	P*
		% (n)	% (n)	
Conteo absoluto de eosinófilos (ingreso)	Mediana	43	53	0.42
	IC25-75	9,9 - 180	7,24 - 195	
	Mín - máx	0 - 798	0 - 901	
Hb al ingreso	Mediana	13,1	14,4	0.88
	IC25-75	11,6-14,6	12,6 -13,9	
	Mín - máx	4,53 – 19,7	4,0 – 18,5	
Plaquetas (ingreso)	Mediana	271,000	307,000	0.03
	IC25-75	212,100-346,000	242,800-407,000	
	Mín - máx	122,000 – 685000	14,000 – 720,000	
PCR	Mediana	10,4	3,9	0.01
	IC25-75	0,68-82,9	1,06 -13,5	
	Mín - máx	0,1 – 529	4,0 – 276	
LDH (n=62) (41 casos, 20 contr)	Mediana	312	208	0.01
	IC25-75	252 - 326	262 - 336	
	Mín - máx	163- 895	168.3 - 357	
Dímero D (n=59) (37 casos, 22 contr)	Mediana	3,91	0.95	0.01
	IC25-75	0.82 -1222	0.46 - 1673	
	Mín - máx	0,24- 5204	0.15- 3,899	
Tiempo de protrombina PT n=30 (20 cas/10 contr)	Mediana	10,9	10,4	0.31
	IC25-75	11 – 12,5	10,8 – 10,8	
	Mín - máx	10 – 15,7	10-17	
Tiempo de trombolastina PTT n=30 (20 cas/10 contr)	Mediana	32,5	27	0.21
	IC25-75	32,6 – 35,3	25,5 - 33	
	Mín - máx	23,1 – 45,3	22,5 – 40,0	
Fibrinógeno (n=26)	Mediana	294 mg/dl	318 mg/dl	0.22
	IC25-75	158 – 431	229 – 381	

Variable	Características	Casos (n=51) % (n)	Controles (n=120) % (n)	P*
(16 cas/10 contr)	Mín - máx	103 - 647	215 - 378	
Albumina	Mediana	3,04 g/dl	3,6 g/dl	0.01
(n=27)	IC25-75	2,86 – 3,25	3,25 – 4,6	
(20 cas/7 contr)	Mín - máx	1,6 – 4,1	4,0 – 4, 8	
Ferritina	Mediana	222	219	0.08
(n=61)	IC25-75	75 – 603	60,2 – 346	
(39 cas/22 contr)	Mín - máx	42 – 7,199	32-2673	
Troponina T	Mediana	21	10	0.01
(n=38)	IC25-75	16,3 – 49	12,8 – 17	
(25 cas/13 contr)	Mín - máx	1,2 - 221	10 - 103	
Tasa de filtración glomerular	Mediana	87	92	0.02
(n=68)	IC25-75	61 – 110	116 – 68	
(38 cas/30 contr)	Mín - máx	16 - 209	38 - 157	

*contraste de hipótesis

El 24% de los pacientes tenían control de hemograma antes de las 72 horas. Se encontró una diferencia significativa ($p < 0.05$) en el conteo de linfocitos, monocitos y plaquetas. Ver tabla 10.

Tabla 10. Resultados de marcadores a 72 horas del ingreso (n= 42)

Variab les	Características	Casos (n=51) % (n)	Controles (n=120) % (n)	P*
Conteo leucocitos a 72 h	Mediana	8,100	5,830	0.47
	IC25-75	5,560 – 11,650	4,500- 7,900	

VARIABLES	Características	Casos (n=51) % (n)	Controles (n=120) % (n)	P*
(n=41) (29 cas/12 contr)	Mín - máx	2,490 -38,600	1,460 -10,850	
Conteo absoluto de neutrófilos a 72 h (n=41)	Mediana IC25-75 Mín - máx	4871 1,700 - 8,145 816 - 36,815	2,559 1,684 - 4477 140 - 37,669	0.26
Conteo absoluto de linfocitos a 72 h	Mediana IC25-75 Mín - máx	1,357 814 - 3,966 229 - 10,028	2,031 1,548 - 3,393 814 -3,966	0.05
Conteo absoluto de monocitos a 72 h	Mediana IC25-75 Mín - máx	497 215 - 864 101 - 1,402	543 518 - 893 428 - 1,149	0.01
Conteo absoluto de eosinófilos a 72 h	Mediana IC25-75 Mín - máx	66 20 - 189 5 - 735	93 22 - 139 4 - 708	0.71
Hemoglobina a 72h (n=42 30 cas/12 cont))	Mediana IC25-75 Mín - máx	11,5 11 -12,6 8,2 - 14,4	11,7 10,9 -12,6 8,9 - 16,1	0.65
Plaquetas a 72 h	Mediana IC25-75 Mín - máx	231,000 163,000-318,000 55,890 - 489,000	302,000 267,000-331,000 190,000 - 417,000	0.01

*Contraste de hipótesis

Al comparar las diferencias entre el ingreso y las 72 horas, tanto en casos como en controles, se encontró que el único marcador que mostró una diferencia significativa entre el ingreso y a las 72 horas, tanto en casos como en los controles fue el valor de hemoglobina, sin embargo, sin diferencias significativas entre los grupos. Llama la atención que, en los dos grupos, además del descenso de la hemoglobina, se evidencia un descenso del conteo absoluto de células blancas y solo en el grupo de casos de plaquetas. Ver tabla 11.

Tabla 11. Comparación de marcadores para severidad en COVID niños (n=171) antes y a 72 horas entre los grupos.

Variable	Casos			Controles		
	Ingreso (n=51)	72 h (n=29)	P*	Ingreso (n=51)	72 h (n=29)	P*
Conteo leucocitos	10,470	8,100	0.62	8,450	5,830	0.59
Conteo absoluto de neutrófilos	5,553	4,871	0.54	3,552	2,559	0.61
Conteo absoluto de linfocitos	2,249	1,357	0.18	2,714	2,031	0.73
Conteo absoluto de monocitos	747	497	0.22	760	543	0.34
Conteo absoluto de eosinófilos	168	66	0.08	233	93	0.06
Hb	13,1	11,5	0.01	14,4	11,7	0.01
Plaquetas	271,000	231,000	0.49	307,000	302,000	0.99

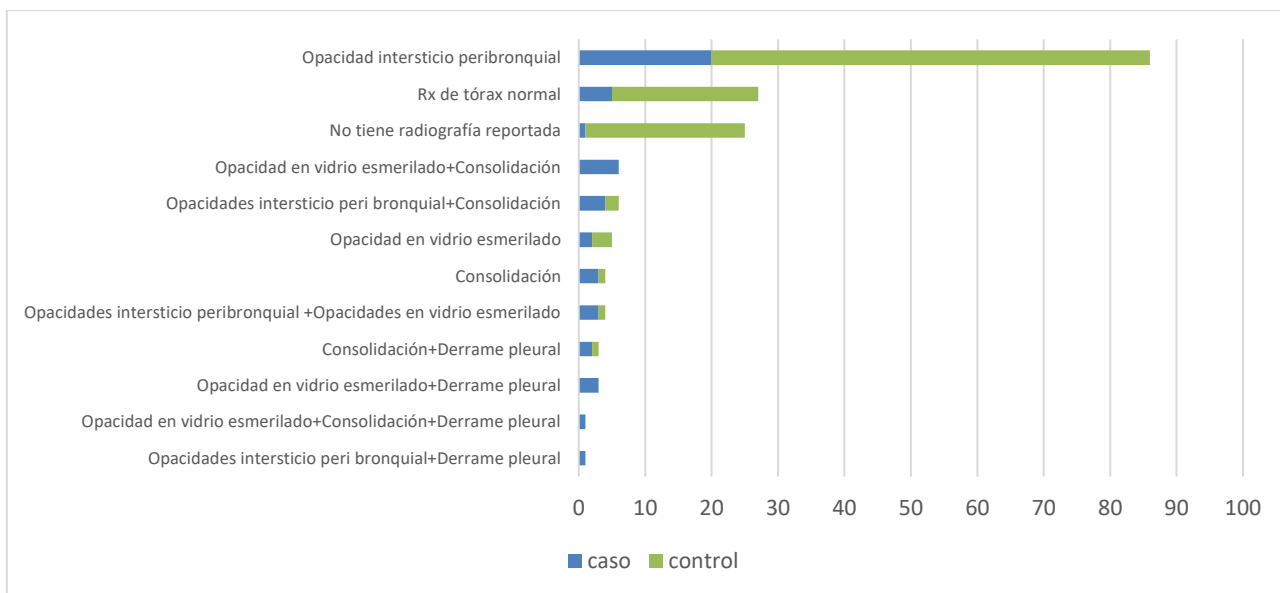
*Contraste de hipótesis (Prueba wilcoxon)

9.3 Posibles factores clínicos asociados en la gravedad de la enfermedad en niños y adolescentes con infección por SARS CoV 2 en UCIP y sala general

El principal hallazgo radiológico en la radiografía de tórax inicial (al ingreso) fue opacidades del intersticio peribronquial (n=97, corresponde a 56% del total de pacientes), principalmente para el grupo control (71%). Otros hallazgos fueron, la presencia de consolidación en 11.6% (n=20) pacientes, 80% (n=16) de los casos y 25% (n=4) controles; opacidad en vidrio esmerilado en 11% (n=19) pacientes, entre estos 78% (n=15) casos y 22% (n=4) controles;

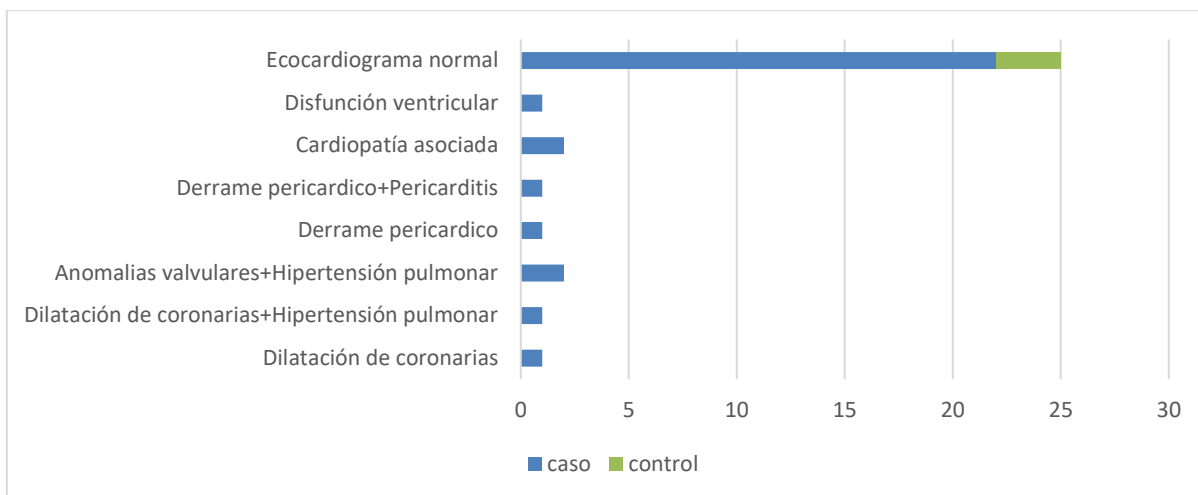
derrame pleural, se encontró en 4.6% (n=8) del total, de estos, 87.5% (n=8) críticos. El 15.7% de los pacientes tenían radiografía normal al ingreso (n=27), 18% (n=5) de los controles y 81.4% (n=22) de los casos, al analizar por causa de ingreso, el 77% no era de causa respiratoria. Ver figura 2.

Figura 2. Relación de los hallazgos de la radiografía de tórax por grupos (n=171)



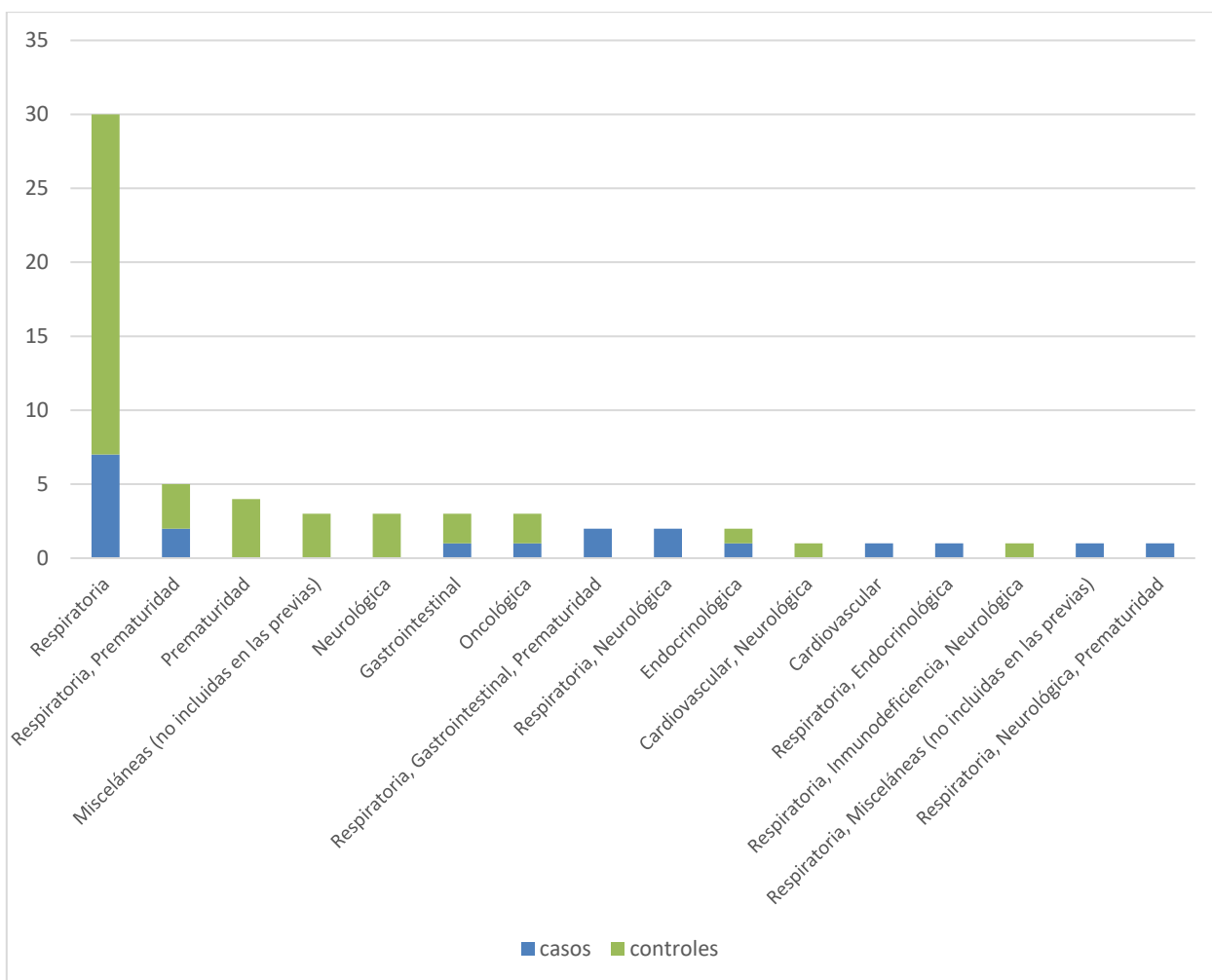
Sólo 34 (19.8%) de los pacientes tenían ecocardiograma, de los cuales 25 de ellos (73.5%) no reportaron hallazgos y fue normal, en todos los controles fue normal. En 2 casos (1.16%) del total de pacientes, se encontró dilatación de coronarias, 2 casos (1.16%) derrame pericárdico, 2 casos (1.16%) cardiopatía asociada, 2 casos (1.16%) anomalías valvulares y 1 caso (0.05%) disfunción ventricular. Llama la atención que la media de presión pulmonar fue 32 mmHg (26-45), en rango limítrofe, en 3 casos se documentó hipertensión pulmonar > 40 mmhg, a pesar de oxígeno suplementario. Ver figura 3

Figura 3. Relación de los hallazgos en ecocardiograma por grupos (n=34)



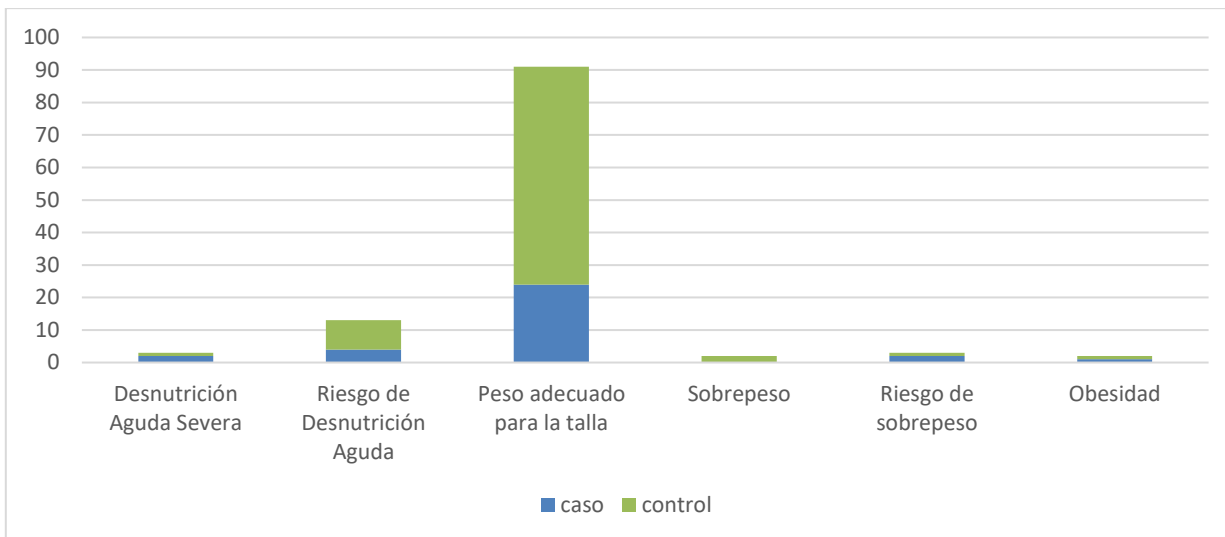
En 61 pacientes, que corresponde al 35% de la población, se encontró alguna comorbilidad. Entre estos, 39.2% de los casos y el 34.1% de los controles. En 43 pacientes (70.4%) fue respiratoria, principalmente asma y displasia broncopulmonar en 80% de los casos y 65.8% de los controles con alguna comorbilidad. En segundo lugar, prematuridad en 12 (19,6%) de los pacientes, en 25% de los casos y 17.5% de los controles con alguna comorbilidad. Seguidos de neurológica 8 (13.1%) del total de pacientes en 25% de los casos y 12% de los controles con alguna comorbilidad. Ver figura 4.

Figura 4. *Pacientes con comorbilidades documentadas en casos y controles (n=61)*



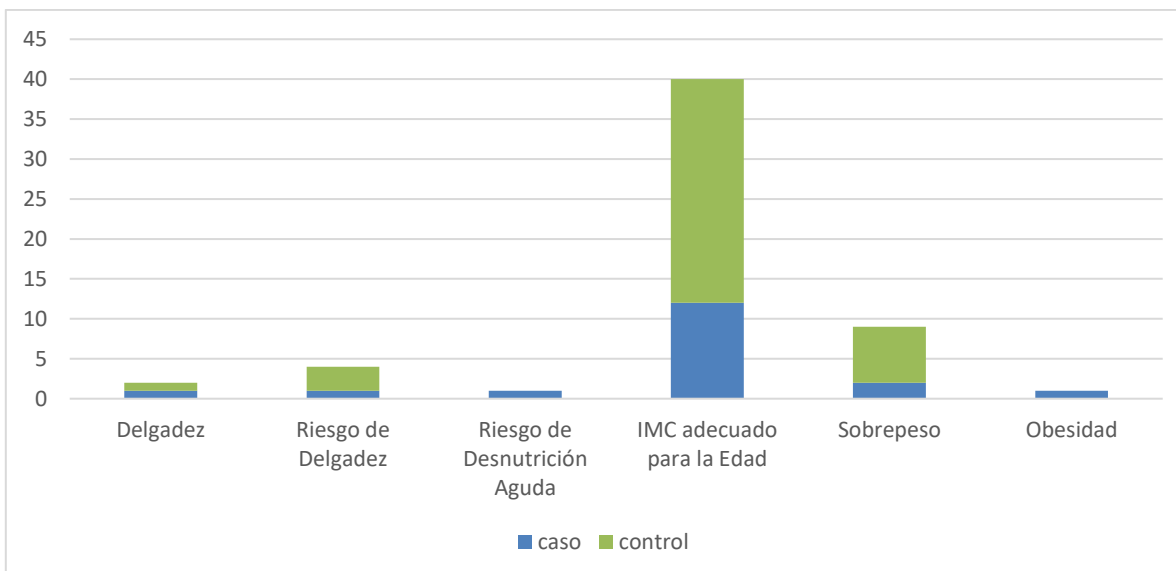
En cuanto a la clasificación nutricional en menores de 5 años, la mayoría tenían un peso adecuado para la talla (n=91, 24 casos, 67 controles), seguido de riesgo de desnutrición aguda, (n=13, 4 casos y 13 controles) sin diferencias significativas entre los grupos. Ver figura 5

Figura 5. Clasificación nutricional menores de 5 años (n=114)



En cuanto a la clasificación nutricional en mayores de 5 años, la mayoría tenían un IMC adecuado para la edad (n=40, 12 casos y 28 controles), seguido de sobrepeso (n=9, 2 casos y 7 controles) sin diferencias significativas entre los grupos. Todos los pacientes obesos y con riesgo de desnutrición aguda, tuvieron enfermedad crítica. Ver figura 6

Figura 6. Clasificación nutricional mayores de 5 años de edad (n=57)

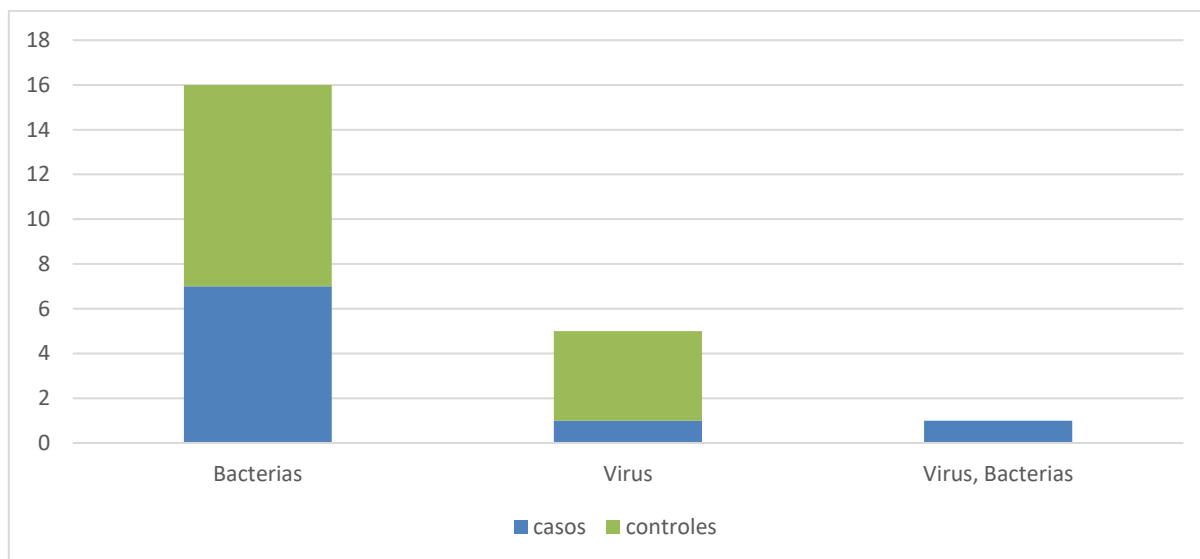


En el 33% de los pacientes se confirmó o sospechó coinfección por lo cual recibieron manejo antibiótico, 33 casos (19%) y 22 controles (12,8%), sin embargo, sólo en 22 (12%) pacientes

del total, se encontró aislamiento de otro germen, de estos, 16 (72%) fue bacteriana, con 50% (n=8) de foco urinario y 31% (n=5) respiratorio.

Por grupos, se encontró coinfección en 17% de los pacientes críticos (77% bacteriana, 11% viral y 11% mixta) y en el 10.8% de los pacientes hospitalizados en planta general (69% bacteriana, 33% viral). El principal foco de coinfección sospechada fue pulmonar, pero el principal confirmado fue urinario. El principal germen bacteriano aislado fue E coli en orina y viral, el virus sincitial respiratorio. El principal cubrimiento antibiótico ampicilina sulbactam. Ver figura 7

Figura 7. Presencia de coinfección en la población en estudio por grupos (n=22)



En el 33% de los pacientes se confirmó o sospechó coinfección por lo cual recibieron manejo antibiótico, 33 casos (19%) y 22 controles (12,8%), sin embargo, sólo en 22 (12%) pacientes del total, se encontró aislamiento de otro germen, de estos, 16 (72%) fue bacteriana, con 50% (n=8) de foco urinario y 31% (n=5) respiratorio.

Por grupos, se encontró coinfección en 17% de los pacientes críticos (77% bacteriana, 11% viral y 11% mixta) y en el 10.8% de los pacientes hospitalizados en planta general (69% bacteriana, 33% viral).

El principal foco de coinfección sospechada fue pulmonar, pero el principal confirmado fue urinario.

El principal germen bacteriano aislado fue E coli en orina y viral, el virus sincitial respiratorio. El principal cubrimiento antibiótico ampicilina sulbactam. Ver figura 6

10. Discusión

Desde la identificación por primera vez de la enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19) en Wuhan, China en diciembre de 2019, se han realizado diferentes estudios intentando entender el comportamiento de esta enfermedad. Las primeras descripciones fueron realizadas en adultos, en las que se encontró que ciertos marcadores inflamatorios pueden relacionarse con mayores probabilidades de progresión a fenotipo grave (9). La mayoría de protocolos pediátricos son basados en la población adulta. Sin embargo, el comportamiento clínico de los niños y adolescentes con infección por SARS CoV2 difiere de lo reportado en las series de adultos. Así mismo, las últimas revisiones realizadas en pediatría, son inconsistentes con los datos en adultos (41). Se realizó un estudio de casos y controles, en el periodo comprendido entre abril de 2020 y marzo del 2022 se completó la muestra con un total de 171 pacientes, entre los cuales 51 requirieron ingreso a UCI (casos) y 120 hospitalizados en sala general (controles), con una relación de 1:2 aproximadamente. En este trabajo se pretendió establecer si los marcadores tomados dentro de las 72 de ingreso, así como los posibles factores clínicos asociados, se relacionaban con el desarrollo de enfermedad grave por coronavirus, en población pediátrica en una población atendida en dos instituciones de alta complejidad de atención.

En los estudios en adultos, se ha encontrado que marcadores como niveles elevados de glóbulos blancos y neutrófilos, presencia de dímero D, fibrinógeno alterado, Velocidad de Sedimentación Globular, procalcitonina, IL-6 y la IL-10, tiempo de protrombina prolongado, pueden relacionarse con mayores probabilidades de progresión a fenotipo grave (9). En niños, Pilar Storch-de-Gracia y colaboradores, habían encontrado que la lactato deshidrogenasa (LDH) no parece ser un marcador analítico de gravedad entre los pacientes pediátricos, lo que contrasta con los adultos (33). Por lo tanto, ha aumentado el interés por conocer si el comportamiento de estos marcadores es similar al de los adultos. Posteriormente, En una revisión realizada por Henry, Brandon y cols (41), en la que incluyen 24 estudios de población pediátrica, encuentran que sólo los valores de PCR, procalcitonina y LDH se relacionan con enfermedad grave y serían útiles para monitorear el curso de la

enfermedad en niños hospitalizados con COVID-19. En el presente estudio se encontró una diferencia significativa en el conteo de leucocitos, plaquetas, LDH, valor de la PCR y el dímero D en pacientes con enfermedad crítica, concordante con los datos disponibles hasta el momento, lo que nos indica que podrían servir para el seguimiento de los pacientes críticos.

En nuestro estudio, marcadores tomados al ingreso como el conteo de linfocitos, monocitos, eosinófilos, hemoglobina, no presentaron diferencias significativas entre los casos y los controles. Lama la atención que 57.3% de los pacientes presentaban porcentaje de monocitos elevado (considerado como más del 8% del conteo de leucocitos), aunque sin encontrar diferencia significativa en el conteo total de monocitos ni entre los grupos. Henry, Brandon y colaboradores (35, 41), realizan una revisión acerca de las anormalidades de laboratorio en niños con enfermedad por SARS COV2, en la que encuentran que sólo en 32% de los casos leves encuentran cambios en los recuentos de leucocitos y en los casos graves patrones inconsistentes a diferencia de los informados en adultos que resaltan tendencias específicas de leucocitos. Así mismo, que de aquellos pacientes con enfermedad severa, solo el 3% cursaba con linfopenia, a diferencia de los adultos, en donde el 80% de pacientes con cuadros severos presentaron linfopenia. En esa revisión, se encontró un recuento de leucocitos normal en el 69,6 %, con un 15,2 % con un recuento aumentado y un 15,2 % con un recuento disminuido en relación con los límites de referencia definidos localmente. La mayoría de los pacientes tenían recuentos de neutrófilos normales, con solo un 4,6 % por encima del rango normal y un 6,0 % por debajo del rango normal. De la misma forma, Huanwu y colaboradores, en China (42), informan una serie de casos de 157 pacientes, en los que describen las características clínicas e inmunitarias de pacientes pediátricos hospitalizados, encuentran que la inflamación sistémica rara vez ocurre en pacientes pediátricos. Entre los subgrupos de células inmunitarias, los linfocitos (incluidas las células T y las células B) aumentaron y los neutrófilos disminuyeron con la progresión de la COVID-19. Además, la relación de neutrófilos a linfocitos se asoció negativamente con los niveles de ALT, AST, CK-MB y LDH, los resultados de laboratorio anormales más comunes entre pacientes pediátricos. Esto pone en duda la utilidad y confiabilidad de dichos parámetros en el seguimiento de la gravedad de la enfermedad en la población pediátrica.

Si bien se ha hecho un gran esfuerzo por describir qué marcadores podrían asociarse con enfermedad crítica, otros factores como el tiempo de evolución en la enfermedad a la hora de la toma podrían estar relacionados con estos hallazgos inconsistentes. Zheng y Cols, realizaron un estudio retrospectivo que incluye 141 adultos, en el que encuentran que el hemograma podría ser un biomarcador para predecir la progresión de la enfermedad (43). Los datos mostraron que el recuento de glóbulos blancos, el recuento de neutrófilos y el recuento de plaquetas fueron normales el día del ingreso hospitalario en la mayoría de los pacientes con COVID-19 (87,9 %, 85,1 % y 88,7 %, respectivamente). Un total de 82,8% de los pacientes graves presentaron linfopenia después del inicio de los síntomas y, a medida que la enfermedad progresó, hubo una linfopenia marcada. En niños, existen pocos datos acerca de la variación de los laboratorios durante el transcurso de la enfermedad. En nuestro estudio, el 24% de los pacientes tenían control de hemograma antes de las 72 horas de ingreso. Se encontró una diferencia significativa en el conteo de linfocitos, monocitos y plaquetas, en contraste con los hallazgos del hemograma encontrados al ingreso, lo que podría sugerir que al ingreso, aún es muy temprano para definir la severidad de la enfermedad y que valdría la pena realizar un seguimiento de paraclínicos antes de las 72 horas a aquellos pacientes con otros factores asociados. Al comparar la variación entre el ingreso y las 72 horas por grupos el único marcador que mostró una variabilidad significativa entre el ingreso y a las 72 horas, tanto en casos como en los controles fue el valor de hemoglobina, sin embargo, sin diferencias significativas entre los grupos, por lo tanto, si bien la anemia se puede encontrar en la enfermedad por COVID 19, no va a servir para orientar entre enfermedad leve o crítica.

Es importante destacar, que a diferencia de los adultos cuya principal causa de ingreso es de origen respiratorio, en los niños, se ha evidenciado manifestaciones muy heterogéneas de la infección por SARS COV2, desde cuadros asintomáticos en la mayoría de los casos, síntomas leves con cuadros respiratorios, también cuadros gastrointestinales, manifestaciones cutáneas y el síndrome hiperinflamatorio SIMS TAC (5, 21, 24). Danielle M. Fernandes y colaboradores (44), realizan una cohorte retrospectiva de 281 pacientes que dividieron en 3 grupos según las características clínicas. En general, 143 (51 %) tenían enfermedad respiratoria, 69 (25 %) tenían MIS-C y 69 (25 %) tenían otras manifestaciones, como

enfermedad gastrointestinal o fiebre, encontrando variaciones en la edad, comorbilidades marcadores y desenlaces clínicos. En nuestro estudio, en cuanto a las causas de ingreso, la principal causa de ingreso a UCIP es insuficiencia respiratoria en 62% de los casos, seguido de choque 35.2% y sepsis 25,4%, entre otras como quirúrgicas (3 casos de apendicitis), requerimiento de inmunoglobulina y neurológicas y endocrinas, en esta última llama la atención, dos casos de cetoacidosis. En las causas de ingreso a sala general, el 60% fue por requerimiento de oxígeno, 19% por deshidratación asociada a síntomas gastrointestinales, entre otras como neurológicas y por fiebre persistente. De la misma forma, Esteves y colaboradores en Brasil, (36), realizaron un estudio prospectivo, multicéntrico, observacional, en 19 unidades de cuidados intensivos pediátricos, que incluyó pacientes de 1 mes a 19 años, para un total de 79 pacientes, de los cuales 10 niños cursaron con SIMS-TAC. En estos pacientes, encontraron que del 20% al que se tomaron paraclínicos, el 50% cursaba con elevación de troponina, CK y CK-MB. La linfopenia se reportó en el 38%, (50% aquellos que presentaban SIMS TAC). Otros marcadores como VSG, PCR, LDH, dímero D, procalcitonina y ferritina estuvieron elevados en la mayoría de los pacientes evaluados, pero predominaron en los pacientes que cursaron con SIMS TAC, igual que la elevación de IL-6. Se informaron 2 muertes en el grupo de SIMS TAC. Como conclusión los pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico tenían síntomas más graves y un número mayor de biomarcadores inflamatorios. En nuestro estudio, 3.5% de los pacientes cumplían criterio para SIMS TAC, todos ellos requirieron UCIP, de estos, 66% soporte vasoactivo, 33% ventilación mecánica. Además se evidenció niveles más altos de PCR, LDH, dímero D, transaminasas, ferritina, así como niveles más bajos de albumina, descenso de hemoglobina y más incidencia de trombocitopenia y linfopenia. Lo que sería explicado por la importante respuesta endotelial e inflamatoria evidenciada en este síndrome y que podría sugerir que en estos pacientes se requiere un seguimiento más exhaustivo de marcadores de inflamación. Además, valdría la pena clasificar a los pacientes por fenotipo de presentación de la enfermedad lo que nos podría orientar cuáles de estos pacientes tiene mayor riesgo de complicaciones.

El grupo de Henry, Brandon y cols (41), encuentran que la creatina quinasa-MB (CK-MB) sugestiva de una posible lesión cardíaca, estuvo frecuentemente elevada en casos leves. Así

mismo, el grupo de Fernandes (44), encuentra que de los 281 pacientes, las complicaciones cardiovasculares como shock 35 % y disfunción cardíaca 25 % fueron comunes en MIS-C. Además, 17% de los pacientes con MIS-C tenían fracciones de eyección deprimidas en el ecocardiograma, y ninguno tenía aneurisma de la arteria coronaria. En nuestro estudio, sólo 34 (19.8%) de los pacientes tenían ecocardiograma, de los cuales en el 73.5% de ellos fue normal. Todos los pacientes con alteraciones en el ecocardiograma se encontraban en condición crítica y además todos los pacientes con niveles elevados de troponina > 40 ng/L requirieron soporte vasoactivo. En los pacientes críticos, se encontraron hallazgos como dilatación de coronarias, derrame pericárdico, cardiopatía asociada, anomalías valvulares en dos (1.16%) cada uno y disfunción ventricular en 1 caso (0.05%). Llama la atención que la media de presión pulmonar fue 32 mmHg (26-45), en rango limítrofe, en 3 casos se documentó hipertensión pulmonar > 40 mmhg, a pesar de oxígeno suplementario. Hay pocos registros en la literatura acerca de hipertensión pulmonar y COVID 19 en niños, Bibhuti B Das (45), describe la posible fisiopatología y destaca a la disfunción endotelial como la clave para iniciar la cascada de eventos que conducen al desajuste de ventilación/perfusión, hipoxia, vasoconstricción e hipertensión pulmonar. Todos estos hallazgos nos indican la disfunción cardiovascular con la que pueden cursar los pacientes críticos con COVID 19 y un seguimiento más estricto en ellos.

En el estudio de Fernandes y colaboradores (44), el 44% de los pacientes con síntomas respiratorios tenían una radiografía de tórax con infiltrados bilaterales al ingreso y el 18% requirió ventilación mecánica invasiva. Por el contrario, el 64% de los pacientes con MIS-C tenían una radiografía de tórax normal, y solo el 4% requirió ventilación mecánica. Además, encontraron, que los infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax fue predictor de enfermedad grave. En nuestro estudio, el principal hallazgo radiológico en la radiografía de tórax inicial (al ingreso) fue opacidades del intersticio peribronquial en el 56% del total de pacientes, principalmente para el grupo control (71%). Otros hallazgos fueron, la presencia de consolidación en 11.6% de los pacientes, de éstos, 80% casos y 25% controles; opacidad en vidrio esmerilado en 11% del total de pacientes (78% casos y 22% controles); derrame pleural en el 4.6% del total, de estos 87.5% en pacientes críticos. El 15.7% de los pacientes tenían radiografía normal al ingreso de predominio en los controles (81.4 vs 18%). Además,

al analizar por causa de ingreso, el 77% no era de causa respiratoria. Por lo tanto, una radiografía anormal al ingreso podría indicarnos una posible progresión más grave.

Es importante destacar que se ha informado que las coinfecciones bacterianas y virales en el momento del ingreso son comunes en niños con COVID-19. Wei Xia y colaboradores (46), describe 20 pacientes con infección por SARS COV2, de los cuales 8 (40%) estaban coinfectados con otros patógenos, incluidos los virus de influenza A y B, micoplasma, virus respiratorio sincitial y citomegalovirus. Por otra parte, Bradley J. Langford y colaboradores (47), realizan una revisión sistemática y metanálisis que evaluó a los pacientes con COVID-19 en los primeros 6 meses de la pandemia mundial, encuentran que casi las tres cuartas partes de los pacientes recibieron terapia con antibióticos, sin embargo, confirmación de coinfección bacteriana sólo entre 6,1 % y 8,0 %. Por lo tanto, sugieren que la prescripción de antibióticos es significativamente más alta que la prevalencia de la coinfección bacteriana, lo que podría ser innecesaria, aumentando el riesgo de resistencia a los antimicrobianos. En nuestro estudio, encontramos que en el 33% de los pacientes se confirmó o sospechó coinfección por lo cual recibieron manejo antibiótico, 33 casos (19%) y 22 controles (12,8%), sin embargo, sólo en 22 (12%) pacientes del total, se encontró aislamiento de otro germen (72% bacteriana y 28% viral), siendo más frecuente en los pacientes críticos, 17% de los pacientes críticos (77% bacteriana, 11% viral y 11% mixta) y en el 10.8% de los pacientes hospitalizados en planta general (69% bacteriana, 33% viral). Llama la atención, que el principal foco de coinfección sospechada fue pulmonar, sin embargo el principal foco de infección bacteriana confirmada fue urinario. El principal germen bacteriano aislado fue E coli en orina y viral, el virus sincitial respiratorio. No es clara si esta asociación tenga que ver con factores derivados de la enfermedad o más bien sean asociados a la invasión por cateteres en la UCIP.

En cuanto a otros factores clínicos asociados. Se ha descrito que la edad, puede ser también, un determinante de la progresión a enfermedad crítica. Dong y colaboradores (48), realizan un informe en China sobre 2143 niños con sospecha de COVID-19, en el que se describió una tasa particularmente preocupante de enfermedad grave en niños pequeños, estratificada por varias subcategorías de edad. Específicamente, las proporciones de casos graves y

críticos por grupo de edad fueron 10,6 % para <1 año, 7,3 % para 1 a 5 años, 4,2 % para 6 a 10 años, 4,1 % para 11 a 15 años y 3,0 % para ≥ 16 años. En otro informe publicado por la CDC en Estados Unidos (49), encuentran que la hospitalización fue más común entre los pacientes pediátricos menores de 1 año y aquellos con condiciones subyacentes. En nuestro estudio, la mediana de edad para el grupo de casos fue 19 meses con un rango IQ entre 0 y 15.8 años y para controles 30 meses con un rango IQ entre 0 y 17.7 años. Hubo una mayor cantidad de población menor a un año en los dos grupos, similar a lo encontrado en otros estudios, con un pico adicional entre los 5 a 12 años en el grupo de enfermedad crítica. Se encontró un ligero predominio del sexo masculino en los dos grupos, sin diferencias significativas.

En cuanto a la clasificación nutricional, se ha descrito en adultos que la obesidad es un factor de riesgo para desarrollar enfermedad crítica y peores desenlaces (50). En pediatría existen algunos reportes que también identifican a la obesidad como uno de los predictores de enfermedad respiratoria grave (44, 51). En nuestro estudio, encontramos que, en menores de 5 años, la mayoría tenían un peso adecuado para la talla (n=91, 24 casos, 67 controles), seguido de riesgo de desnutrición aguda, (n=13, 4 casos y 13 controles) sin diferencias significativas entre los grupos. En cuanto a la clasificación nutricional en mayores de 5 años, la mayoría tenían un IMC adecuado para la edad (n=40, 12 casos y 28 controles), seguido de sobrepeso (n=9, 2 casos y 7 controles) sin diferencias significativas entre los grupos. Sin embargo, vale la pena destacar que todos los pacientes obesos y con riesgo de desnutrición aguda, tuvieron enfermedad crítica.

Tanto en adultos como en niños, se ha descrito que los pacientes con comorbilidades pueden tener peores resultados. Esteves y colaboradores en Brasil, (36), encuentran que las comorbilidades y las enfermedades crónicas fueron predictores independientes de gravedad. En el estudio realizado por fernandes (44), encontraron que la obesidad y el asma fueron las comorbilidades preexistentes informadas con mayor frecuencia en el 34 % 14 % de los pacientes, respectivamente. Además, más de la mitad de los pacientes con enfermedad respiratoria (similar a la COVID-19 en adultos) tenían más de 13 años al ingreso, obesidad, enfermedad pulmonar y neurológica preexistente, así como complejidad médica. Por el

contrario, los pacientes con MIS-C a menudo no tenían comorbilidades y más de la mitad eran menores de 7 años. Tsankov y colaboradores (52), realizan una revisión sistemática y un metaanálisis, en el que se incluyeron 42 estudios que contenían 275.661 niños sin comorbilidades y 9.353 niños con comorbilidades. Se desarrolló enfermedad grave en el 5,1 % de los niños con comorbilidades y en el 0,2 % sin comorbilidades. Así mismo, los niños con condiciones subyacentes también tenían un mayor riesgo de mortalidad asociada. López-Medina y colaboradores (53), en un estudio reciente realizado en América Latina, encuentran que la edad menor de 1 año, las comorbilidades como los trastornos metabólicos/endocrinos, el parto prematuro o la inmunodeficiencia, se asociaron con una mayor morbilidad relacionada con la COVID-19. En nuestro estudio, se encontró alguna comorbilidad en el 35% de los pacientes, entre estos, 39.2% de los casos y el 34.1% de los controles. En 43 pacientes (70.4%) fue respiratoria, principalmente asma y displasia broncopulmonar, (80% de los casos y 65.8% de los controles con alguna comorbilidad), seguida de prematuridad 12 (19,6%) de los pacientes (25% de los casos y 17.5% de los controles con alguna comorbilidad), y neurológica 8 (13.1%) del total de pacientes (25% de los casos y 12% de los controles con alguna comorbilidad).

Con relación a los desenlaces clínicos. Encontramos en nuestro estudio, que la mediana de estancia hospitalaria fue de 8 días para casos y de 3 días para controles. La mediana de estancia en UCIP de 4 a 5 días, días de ventilación mecánica 5 días, soporte hemodinámico 4 días. No hubo mortalidad en el grupo control y la mortalidad fue de 5.88% para el grupo de casos, que corresponde a 1.7% del total de pacientes, similar a descrita por otros grupos (54).

Se ha descrito que entre los pacientes que requieren ingreso a UCIP, cerca de un 6 % a 18 % requiere ventilación mecánica invasiva (55). Fernandes y colaboradores (44), encuentran la hipoxemia al ingreso como uno de los predictores de enfermedad respiratoria grave. En nuestro estudio, el 99% de los pacientes críticos requirieron oxígeno suplementario, de estos, el 35.3% requiere ventilación mecánica invasiva (ventilación tipo convencional 25.4% y alta frecuencia 7.84%), el 33.2% cánula nasal de alto flujo, y ventilación no invasiva el 5.8%.

En contraste, en el grupo control, el 35.8% de los pacientes no requirieron oxígeno suplementario.

Shekerdemian y colaboradores (54), realizan un estudio transversal que incluye 48 niños de 14 UCIP en los EE. UU, encuentran que, al ingreso, 33 (69%) estaban grave o críticamente enfermos y 12 (25%) requirieron fármacos vasoactivos, ninguno requirió terapia de soporte renal. En nuestro estudio, el 45% de los pacientes críticos, requirieron algún tipo de soporte hemodinámico, principalmente noradrenalina. Ningún paciente requirió terapia de soporte renal. Lo que concuerda con los mejores desenlaces en niños que en adultos encontrados hasta ahora.

Se considera que el presente estudio proporciona información clínica importante sobre el comportamiento de las diferentes formas de presentación clínica de la COVID-19 en niños y que puede ayudar a reconocer precozmente a los pacientes con riesgo de complicaciones.

11. Conclusiones y recomendaciones

En conclusión, a pesar del creciente número de casos pediátricos de COVID-19, no está claro el perfil de laboratorio de estos pacientes. Es posible que las características fisiológicas propias de los infantes, madurez del sistema inmunológico, exposición a patógenos, vacunación, sensibilidad de los receptores de ingreso del virus, puedan explicar las diferencias en la susceptibilidad viral o la respuesta a la infección, lo que posiblemente refleje las diferencias en las tendencias de laboratorio observadas en la población pediátrica versus adulta de pacientes con COVID-19. El conteo de leucocitos, plaquetas, LDH, valor de la PCR y el dímero D al ingreso, principalmente en pacientes que cumplan criterio de SIMS TAC, pueden servir de orientación para determinar el riesgo de enfermedad crítica. Otros marcadores como el conteo de linfocitos, monocitos, eosinófilos, hemoglobina parecen ser mayoritariamente inconsistentes en los niños, a diferencia de los adultos con COVID-19. Sin embargo, el conteo de linfocitos, monocitos y plaquetas tomados en un control a las 72 horas de ingreso podrían orientarnos acerca de deterioro a enfermedad grave. Factores clínicos como obesidad, riesgo de desnutrición aguda, requerimiento de oxígeno al ingreso, anomalías en la radiografía de torax y el ecocardiograma podrían también orientarnos para determinar el riesgo de enfermedad crítica. Se requiere una mayor investigación y clasificación por edades y manifestaciones o fenotipos de la enfermedad en estudios futuros, así como el comportamiento de estos marcadores en el curso de la enfermedad.

Recomendaciones

- El conteo de leucocitos, plaquetas, LDH, valor de la PCR y el dímero D al ingreso, pueden orientar a enfermedad crítica en esta población.
- El conteo de linfocitos, monocitos y plaquetas tomados en un control a las 72 horas de ingreso podrían orientar acerca de deterioro a enfermedad grave.
- Se necesitan estudios multicéntricos que comparen los marcadores de severidad con poblaciones de la misma edad, así como por agrupaciones de manifestaciones clínicas para que los datos sean más comparables, ya que esto puede ser una de las causas de los hallazgos inconsistentes. De la misma forma, se requieren más estudios acerca del

comportamiento de los marcadores no solo al ingreso sino durante la evolución de la enfermedad.

- Se pueden realizar estudios en población pediátrica en los que se evalúe la relación de los marcadores, así como los posibles factores clínicos asociados y desenlaces finales como mortalidad, días de estancia y cantidad de días de necesidad de vasoactivos.

12. Referencias

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 395(10223):497–506.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 382(8):727–33.
3. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 324(8):782–93.
4. Ministerio Protección social “La salud es de todos.” Coronavirus COVID 19. Situación actual nuevo coronavirus (Covid 19). 2020.
5. Yuki, K; Fujiogi, M; Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol*. 2020;215:108427.
6. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2020;383(4):334–46.
7. Chen ZM, Fu JF, Shu Q, Chen YH, Hua CZ, Li FB, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr*. 2020;16(3):240–6.
8. Ciuca IM. COVID-19 in children: An ample review. *Risk Manag Healthc Policy*. 2020;13:661–9.
9. Elshazli, RM; Toraih, EA; Elgaml, A; El-Mowafy, M; El-Mesery, M; Amin M. Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: A meta-analysis of 6320 patients. *PLoS One*. 2020;15(8):1–20.
10. Lee PI, Hu YL, Chen PY, Huang YC, Hsueh PR. Are children less susceptible to COVID-19? *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;53(3):371–2.
11. Ludvigsson J. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2020;109(6):1088–95.
12. Rivera-Diaz; RR-HM. Síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID 19

- en niños y adolescentes. *Rev Latinoam Infectología Pediátrica*. 2020;33(3):115–8.
13. ACNP. Asociación Colombiana de Pediatría. Sagra Catalina Vasquez, et al. Guías de manejo de COVID-19 en niños [Internet]. 2020. p. 1–11. Available from: <https://portal.neumopediatricolombia.com/guias-de-manejo-de-covid-19-en-ninos/>
 14. Orellana, J; Jesem Douglas, Geraldo Marcelo, da Cunha; Lihsieh M. Explosión de la mortalidad en el epicentro amazónico de la epidemia de COVID-19. *Cad Saúde Pública*. 2020;36(7).
 15. Otoyá, Ana M; García, María; Jaramillo, Catalina; Wills, Carlos; Campos AM. COVID-19: generalidades, comportamiento epidemiológico y medidas adoptadas en medio de la pandemia en Colombia. *Acta Otorrinolaringol y Cirugía Cabeza y cuello* [Internet]. 2020;4(13). Available from: <https://www.revista.acorl.org.co/index.php/acorl/article/view/475>
 16. Wiersinga, WJ; Rhodes, A; Cheng, AC; Peacock, SJ; Prescott H. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 324(8):782–93.
 17. Guan, W; Ni, Z; Hu, Y; Liang, W; Ou, C; He J. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–12.
 18. Palacios Cruz M, Santos E, Velázquez Cervantes MA, León Juárez M. COVID-19, a worldwide public health emergency. Vol. 221, *Revista Clínica Española*. Elsevier Doyma; 2021. p. 55–61.
 19. Zhou, P; Yang X, Lou; Wang, XG; Hu, B; Zhang, L, Zhang W. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579:270–3.
 20. Liu YC, Yu MM, Shou ST, Chai YF. Sepsis-induced cardiomyopathy: Mechanisms and treatments. *Front Immunol*. 2017;8(AUG):1–8.
 21. Bohn, MK; Hall, A; Sepiashvili, L; Jung, B; Steele SA. Pathophysiology of COVID-19: Mechanisms Underlying Disease Severity and Progression. *Physiol*. 2020;35(5):288.
 22. Liu, Y; Yan, Li-Men; Wan, L; Xiang, Tian-Xin; Le A. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet*. 2020;20(6):19–21.
 23. Jia, HP; Look, DC; Shi, L; Hickey, M; Pewe, L; Netland J. ACE2 Receptor

- Expression and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection Depend on Differentiation of Human Airway Epithelia. *J Virol*. 2005;79(23):146–21.
24. Li, M; Yao, D; Zeng, X; Kasakovski, D; Zhang, Y; Chen S. Age related human T cell subset evolution and senescence. *Immun Ageing*. 2019;16(1):1–7.
 25. Lee, PI; Hu, YL; Chen, PY; Huang, YC; Hsueh P. Are children less susceptible to COVID-19? *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;53(3):371–2.
 26. Trujillo CHS. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por sars-cov-2/covid 19 en establecimientos de atención de la salud. Recomendaciones basadas en consenso de expertos e informadas en la evidencia. *Infectio* [Internet]. 2020;24(2). Available from: <http://www.revistainfectio.org/index.php/infectio/article/view/851/896>
 27. Chen, ZM; Fu, JF; Shu, Q; Chen, YH; Hua, CZ; Li F. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr*. 2020;16(3):240–6.
 28. Rothan, HA; Byrareddy S. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. 2020;
 29. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1131–4.
 30. Lippi, G; Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1131–4.
 31. Liu, F; Li, L; Xu, M; Wu, J; Luo, D; Zhu Y. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol*. 2020;127.
 32. Ruan, Q; Yang, K; Wang, W; Jiang, L; Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020;46(5):846–8.
 33. Storch-de-Gracia, P; Leoz-Gordillo, I; Andina, D; Flores, P; Villalobos, E; Escalada-Pellitero S. Espectro clínico y factores de riesgo de enfermedad complicada en niños ingresados con infección por SARS-CoV-2. *An Pediatr*. 2020;93(5):323–33.
 34. Kosmeri, C; Koumpis, E; Tsabouri, S; Siomou, E; Makis A. Hematological manifestations of SARS-CoV-2 in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(12).

35. Henry, BM; Lippi, G; Plebani M. Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1135–8.
36. Esteves, R; Castro V, De; Carla, D; Souza, D; Flavio, L; Lima P. Pediatric patients with COVID-19 admitted to intensive care units in Brazil: a prospective multicenter study. *J Pediatr (Rio J).* 2020;
37. Elizabeth; VPMIL. Alteraciones hematológicas en COVID-19. *NOVA.* 2020;18(35):73–7.
38. Pío; BReILMEL. Diferencias entre niños y adultos por el nuevo coronavirus 2019, SARS-CoV-2/COVID 19. *Rev Latinoam Infectología pediátrica.* 2020;33(4):165–73.
39. Mundial AM. Declaración de Helsinki. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. *Acta Bioeth.* 1964;
40. MPS Ministerio de la Protección social. Resolución 8430/1993 Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación á. Bogotá. In 1993.
41. Henry, Brandon Michael et al. “Laboratory abnormalities in children with mild and severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis and review.” *Clinical biochemistry* vol. 81 (2020): 1-8. doi:10.1016/j.clinbiochem.2020.05.012
42. Wu H, Zhu H, Yuan C, Yao C, Luo W, Shen X, Wang J, Shao J, Xiang Y. Clinical and Immune Features of Hospitalized Pediatric Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *JAMA Netw Open.* 2020 Jun 1;3(6):e2010895. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.10895. PMID: 32492165; PMCID: PMC7272117.
43. Zheng Y, Zhang Y, Chi H, Chen S, Peng M, Luo L, Chen L, Li J, Shen B, Wang D. The hemocyte counts as a potential biomarker for predicting disease progression in COVID-19: a retrospective study. *Clin Chem Lab Med.* 2020 Jun 25;58(7):1106-1115. doi: 10.1515/cclm-2020-0377. PMID: 32352397.
44. Fernandes DM, Oliveira CR, Guerguis S, et al; Tri-State Pediatric COVID-19 Research Consortium. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 clinical syndromes and predictors of disease severity in hospitalized children and youth. *J Pediatr.* 2021;230:23–31.e10.

45. Das BB. COVID-19 and Pulmonary Hypertension in Children: What Do We Know So Far?. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(12):716. Published 2020 Dec 19. doi:10.3390/medicina56120716.
46. Xia, Wei et al. “Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults.” *Pediatric pulmonology* vol. 55,5 (2020): 1169-1174. doi:10.1002/ppul.24718.
47. Langford, B. J., So, M., Raybardhan, S., Leung, V., Soucy, J. R., Westwood, D., Daneman, N., & MacFadden, D. R. (2021). Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 27(4), 520–531. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.018>
48. Dong Y., Mo X., Hu Y., Qi X., Jiang F., Jiang Z., Tong S. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. *Pediatrics*. 2020 doi: 10.1542/peds.2020-0702.
49. CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12-April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(14):422-426. Published 2020 Apr 10. doi:10.15585/mmwr.mm6914e4.
50. Hendren NS, de Lemos JA, Ayers C, Das SR, Rao A, Carter S, Rosenblatt A, Walchok J, Omar W, Khera R, Hegde AA, Drazner MH, Neeland IJ, Grodin JL. Association of Body Mass Index and Age With Morbidity and Mortality in Patients Hospitalized With COVID-19: Results From the American Heart Association COVID-19 Cardiovascular Disease Registry. *Circulation*. 2021 Jan 12;143(2):135-144. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051936. Epub 2020 Nov 17. PMID: 33200947.
51. Graff K, Smith C, Silveira L, Jung S, Curran-Hays S, Jarjour J, et al. Factores de riesgo de COVID-19 grave en niños. *Pediatr Infect Dis J*. (2021) 40 :e137–e45. 10.1097/INF.0000000000003043
52. Tsankov BK, Allaire JM, Irvine MA, et al. 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*. 2021 Feb;103:246-256. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.11.163. PMID: 33227520; PMCID: PMC7679116.

53. López-Medina E, Camacho-Moreno G, Brizuela ME, Dávalos DM, Torres JP, Ulloa-Gutierrez R, et al Factors Associated With Hospitalization or Intensive Care Admission in Children With COVID-19 in Latin America. *Front Pediatr*. 2022 Apr 14;10:868297. doi: 10.3389/fped.2022.868297. PMID: 35498776; PMCID: PMC9048675.
54. Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, et al. Características y resultados de los niños con infección por coronavirus 2019 (COVID-19) admitidos en unidades de cuidados intensivos pediátricos de EE. UU. y Canadá. *JAMA Pediatr* . 2020;174(9):868-873. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.1948.
55. Woodruff RC, Campbell AP, Taylor CA, et al. Risk Factors for Severe COVID-19 in Children. *Pediatrics* 2021.

13. Anexos

13.1 Formulario de recolección de datos

FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS

Documento: _____ Edad: _____ Sexo _____
Unidad: Clínica Infantil Colsubsidio _____ Hospital Clínica San Rafael

Hospitalización: Cuidado intensivo _____ Sala general _____
Clasificación nutricional _____ PIM 2 _____
Causa de ingreso a cuidado intensivo: Necesidad de O2 por MNRI o CNAF _____
Necesidad de VM _____ Requerimiento de soporte vasoactivo _____ Sepsis
_____ Necesidad de terapia de reemplazo renal _____ Necesidad de infusión de
inmunoglobulina _____ Alteración neurológica _____ Quirúrgica _____
Comorbilidad: Respiratoria _____ Cardiovascular _____ Gastrointestinal _____
Oncológica _____ Inmunodeficiencia _____ Neurológica _____ Endocrinológica _____
Miscelánea _____
Manifestaciones: Síntomas respiratorios _____ Gastrointestinal _____ Renal _____
Cardiovascular _____ Enfermedad multisistémica, Kawasaki _____ Neurológico _____
Hematológico y linfático _____ Cutáneo _____ Hepático _____ Ocular _____ Olfatorio y
gustativo _____
Severidad de la enfermedad: Asintomático _____ Síntomas leves _____ Síntomas graves
(considerables) _____ Síntomas críticos _____
Oxígeno suplementario: CN convencional _____ MNRI _____ Ventury _____ CNAF _____ No
requiere _____
Ventilación mecánica: SI _____ NO _____ Tipo: Convencional _____ Alta frecuencia _____ No
requiere _____
Soporte: Noradrenalina _____ Adrenalina _____ Vasopresina _____ Azul de metileno _____ No
requiere _____

Terapia de reemplazo renal: Diálisis peritoneal ____ Hemodiálisis ____ Hemofiltración
____ No requiere ____

LABORATORIOS:

Recuento de leucocitos ____ Porcentaje de neutrófilos ____ Porcentaje de linfocitos
____ Porcentaje de monocitos ____ Porcentaje de eosinófilos ____ Hb ____
Ptas ____ PCR ____ Procalcitonina ____ LDH ____ Dímero D ____ PT
____ PTT ____ Ferritina ____ Troponina ____ Fibrinógeno ____ albumina ____ TGO
____ TGP ____ Creatinina ____ BUN ____

Coinfección: SI ____ NO ____ Aislamiento

Rx de tórax: Opacidades intersticio peri bronquial ____ Opacidades en vidrio esmerilado
____ Consolidación ____ Derrame pleural ____ Rx de tórax normal ____

Ecocardiograma: Dilatación de coronarias ____ Anomalías valvulares ____ Derrame
pericárdico ____ Pericarditis ____ Miocarditis ____ Hipertensión pulmonar ____

Ecocardiograma normal ____

Fracción de eyección: ____ TAPSE ____

TRATAMIENTO:

Inmunoglobulina ____ Ivermectina ____ Ácido acetilsalicílico ____

Esteroides ____ Tipo de esteroide: Dexametasona ____ Hidrocortisona ____

Metilprednisolona ____ Prednisona ____

RESULTADOS:

Días de esteroide ____ Días de soporte vasoactivo ____ Días de ventilación
mecánica ____

Días de estancia en UCIP ____ Días de estancia hospitalaria ____ Mortalidad: SI
____ NO ____

Posteriormente se ingresó a un formulario de Google para unificación de datos

<https://forms.gle/mBBbpv9aSqDoCyf57>

Formulario pediatría COVID prueba

Clínica Infantil / Hospital Clínica San Rafael

***Obligatorio**

Dirección de correo electrónico *

Tu dirección de correo electrónico _____

Institución

Clínica Infantil Colsubsidio

Clínica Hospital San Rafael


Documento de identificación del paciente *

Tu respuesta _____

Fecha de ingreso a UCIP

DD MM AAAA

13.2 Carta aprobación comité ética Colsubsidio

		CARTA DE AVAL COMITÉ DE BIOÉTICA			
FECHA: 19 de Abril de 2022		NÚMERO DE AVAL: 314			
Título del proyecto: Marcadores inflamatorios en niños y adolescentes con infección por SARS CoV-2 y la relación con su severidad en dos instituciones de Bogotá.					
Investigador principal: Dra. María Angélica Rodríguez Suesca - Fellow de Cuidado Intensivo Pediátrico - Universidad del Rosario					
Investigadores Asociados: Dra. Catalina Gutiérrez- Residente de Pediatría UMNG Dra. Mónica Méndez - Residente de Pediatría UMNG					
Asesores Dra. Diana Ajejandra Ruiz - Coordinadora UCIP HUCSR Dra. Adriana Cárdenas Muller - Médico Intensivista Pediatra Dr. Iván Felipe Gutiérrez- Infectólogo Pediatra Dra. Edwin Castiblanco Ruiz. Neumólogo Pediatra HUCSR Jefe Alexander Casallas - Epidemiólogo Asesor externo					
Instituciones participantes: Clinica Infantil Colsubsidio - Hospital Clinica San Rafael					
Tipo de investigación: : Estudio multicéntrico de casos y controles.					
Clasificación de Riesgo: Sin riesgo					
Consentimiento Informado	SI _____	NO: <u>X</u>	Asentimiento	SI _____	NO: <u>X</u>
Estimados investigadores: Reciban un saludo cordial, En sesión ordinaria del Comité de Bioética del día 19 de abril de 2022, según consta en el acta número 314, se evaluó el proyecto de investigación titulado: "Marcadores inflamatorios en niños y adolescentes con infección por SARS CoV-2 y la relación con su severidad en dos instituciones de Bogotá".					


Las conclusiones luego de considerar el proyecto y su sustentación ante el comité son las siguientes:

- La investigación es viable y pertinente.
- Los investigadores cuentan con la formación y experiencia requerida para desarrollar la investigación.
- El trabajo tiene un adecuado diseño metodológico.
- No se evidencian riesgos para la población estudiada.
- Se acuerda mantener el compromiso de confidencialidad en el uso de la información durante el proyecto y luego de su finalización.
- Ofrece beneficios potenciales tanto para pacientes como para los servicios de salud.
- Se requiere para el desarrollo del proyecto: Vincular el trabajo y sus productos en el GrupLAC Grupo de investigación en salud de Colsubsidio (Colsubsidio Investiga).
- Ajustarse a lo aprobado.
- Solicitar autorización previa en caso de que exista la necesidad de modificaciones, para garantizar el cumplimiento de los criterios éticos en investigación.
- Presentar los resultados principales en una sesión futura del comité.
- Otorgar crédito institucional a Colsubsidio (Oficina docencia e Investigación y sede clínica participante) en la totalidad de los productos y socializaciones que deriven del proyecto.


ACTIVIDADES PENDIENTES	RESPONSABLE	FECHA DE CUMPLIMIENTO	VERIFICACIÓN (FIRMA ODISC)
Vincular al trabajo y sus productos en el GrupLAC grupo de investigación en salud de Colsubsidio en colaboración con el grupo	INVESTIGADORES / ODISC		

Este proyecto fue evaluado por los siguientes miembros del Comité de Bioética de Colsubsidio:

CAMILO SOTOMAYOR	MÉDICO PEDIATRA INTENSIVISTA- PRESIDENTE DEL COMITÉ DE BIOÉTICA
ANDREA ESPERANZA RODRÍGUEZ H.	MÉDICA Mag. EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA SECRETARIA DEL COMITÉ
OLGA LUCÍA BAQUERO CASTAÑEDA	PEDIATRA - COORDINADORA SERVICIOS HOSPITALARIOS CIC
LORENA DÍAZ	MÉDICA PEDIATRA - Mag. BIOÉTICA
JUAN CARLOS MORALES	JEFE DE LA OFICINA DE INVESTIGACIÓN, DOCENCIA Y EDUCACIÓN CONTINUADA

ALEXANDER CASALLAS VEGA	JEFE DE ENFERMERÍA - Mag. EPIDEMIOLOGÍA
SAULO MOLINA	GINECO-OBSTETRA MED. MATERNO-FETAL - CLÍNICA COLSUBSIDIO CALLE 94
CLAUDIA ISABEL HERRERA	JEFE DE ATENCIÓN AL USUARIO - CLINICA INFANTIL COLSUBSIDIO.
CRISTINA NEIRA	REPRESENTANTE DE LA COMUNIDAD
MARYSOL GUERRERO	AUXILIAR BIBLIOTECA CIC - REPRESENTANTE DE LA COMUNIDAD
Nota: Al firmar la lista de asistencia a Comité de Bioética y la recepción de esta carta, me comprometo a cumplir con las actividades propuestas, y que son de mi competencia.	
ELABORÓ	
	Elabora el acta Andrea Esperanza Rodríguez Hernández Médico Mag. Epidemiología Clínica Secretaría de Comité de Bioética Oficina de Docencia e Investigación Colsubsidio

13.3 Carta aprobación Hospital Clínica San Rafael



**Hospital Universitario
Clínica San Rafael**

En alianza con

COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

Bogotá, D.C., 30 de Abril de 2021

CEI-072-2021

El Comité de ética de la investigación (CEI) del Hospital Universitario Clínica San Rafael (HUCSR), es una organización independiente, autónoma para deliberar y decidir sobre las implicaciones éticas de los estudios de investigación. El CEI fue formalizado en la Resolución Normativa 70 de 2009 firmada por el Director General del HUCSR el 27Nov2009, la cual fue modificada de acuerdo a Circular Normativa 086 de 2017 firmada por el Director General del HUCSR el 30Ago2017.

**INTEGRANTES
COMITÉ DE ÉTICA DE LA
INVESTIGACIÓN**

CARLOS AUGUSTO REYES
ENDOCRINOLOGO EPIDEMIOLOGO
PRESIDENTE

EDITH ROCIO MORALES BARRITO
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOTECNIA
SECRETARIA EJECUTIVA

LINA SOLEDAD SÁNCHEZ PUIGO
GINECOLOGA BIOTECNIA
MIEMBRO CENTRICO

JOHANA ARRIAGA SERRA
QUÍMICA FARMACÉUTICA
MIEMBRO CENTRICO

JANER CRISTO COLUMBARE
PEDIATRA NEONATOLOGICO
MIEMBRO CENTRICO

PEDRO ARIBY QUIVEDO BAYONA
REUMATOLOGO BIODIAGNOSTICO
MIEMBRO CENTRICO

JOSMIL EDUARDO REJAS
CULIANO PLÁSTICO
MIEMBRO CENTRICO

JHANE MIGUEL PARTIDA RODRIGUEZ
ABOGADO REPRESENTANTE DE LA
COMUNIDAD
MIEMBRO NO CENTRICO

MARIS FERNANDA PEREZ SALAZAR
SUPLENTE ABOGADO REPRESENTANTE
DE LA COMUNIDAD
MIEMBRO NO CENTRICO

**Resolución Artículo 14. Quórum
Deliberatorio. "El CEI podrá sesionar,
deliberar y decidir, cuando esté
presente la mitad más uno de la
totalidad de los miembros con voz y
voto"**

Investigadores: Mónica María Méndez Moreno, María Angélica Rodríguez Suesca, Cindy Catalina Gutiérrez Reyes

Asesores: Diana Alejandra Ruiz Rodríguez, Edwin Ferrey Castiblanco Ruiz, Adriana Cárdenas Muller y como epidemiólogo externo Alexander Casallas Vega
Hospital Universitario Clínica San Rafael

MARCADORES INFLAMATORIOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON INFECCIÓN POR SARS COV2 Y SU RELACIÓN CON LA GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD EN DOS INSTITUCIONES DE BOGOTÁ.

Respetados Doctores

Cordialmente le informamos que en sesión del **16 de Abril de 2021** y de acuerdo con el acta # **10 de 2021**, el Comité de Ética de la Investigación (CEI) estando reunidos de manera semipresencial (la Dra. Lina Soledad Sánchez Puigo (presidente AdjMa) para la sesión), la Dra. Edith Rocío Morales (Secretaria Ejecutiva), el Dr. Javier Ceballos Colmenares, el Dr. Edwin Leonardo Rojas, la Dra. Johana Arriaga Serra, el Dr. Pedro Arbey Quivedo Bayona, el Dr. Carlos Augusto Reyes Cortés, y el Dr. Jaime Manuel Partida; revisó la siguiente información:

Los Investigadores someten a aprobación el protocolo de la referencia, para tal fin se recibieron los siguientes documentos:

- Carta de solicitud de evaluación del protocolo
- Protocolo de investigación
- Resumen Ejecutivo del protocolo
- Hojas de Vida con soportes de los Investigadores Mónica María Méndez Moreno, María Angélica Rodríguez Suesca, Cindy Catalina Gutiérrez Reyes
- Hojas de Vida de los Asesores: Diana Alejandra Ruiz Rodríguez, Edwin Ferrey Castiblanco Ruiz, Adriana Cárdenas Muller y como epidemiólogo externo Alexander Casallas Vega
- Evaluación Epidemiológica
- Carta de aprobación del gestor del servicio

Decisión: El Comité de Ética de la Investigación (CEI) revisa los documentos arriba descritos y después de revisar el protocolo con las Dñas. Ruiz, Méndez y Gutiérrez, **APRUEBA** el protocolo de la referencia porque es un estudio viable desde el punto de vista metodológico y ético, por otro lado, con la caracterización y estratificación de los marcadores inflamatorios en niños y adolescentes con infección por nuevo coronavirus se tendrá una base para determinar y guiar las indicaciones, interpretación y periodicidad con las que deben medirse estos marcadores en niños y adolescentes con infección por SARS CoV2, lo cual complementará la literatura nacional y mundial.

Durante la revisión se amplió la información con respecto a la metodología, las consideraciones éticas, los resultados esperados y los beneficios potenciales de la realización de esta investigación. Específicamente con respecto a las consideraciones éticas el CEI se permite recomendar que se documente claramente la manera como se mantendrá la confidencialidad de la información, incluyendo los mecanismos para anonimizar de la información.

Observaciones finales del CEI:

Carretera 8 No. 17 - 45 Sur Pasa 8 - 1242140 Ext. 2000
Bogotá D.C., Colombia



COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

El Comité de Ética de la Investigación (CEI) del Hospital Universitario Clínica San Rafael (HUCSR), es una organización independiente, autónoma para deliberar y decidir sobre las implicaciones éticas de los estudios de investigación. El CEI fue formalizado en la Resolución Normativa 79 de 2008 firmada por el Director General del HUCSR el 27Nov2008, la cual fue modificada de acuerdo a Circular Normativa 006 de 2017 firmada por el Director General del HUCSR el 30Agos2017.

INTEGRANTES COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

CARLOS AUGUSTO NEPEI
Epidemiólogo Epidemiólogo
PRESIDENTE

EDITH ROCIO MORALES AMARITO
Química Farmacéutica Bioquímica
SECRETARIA EJECUTIVA

LINA SOLEDAD GARZÓN PULIDO
Ingeniera Bioquímica
MIEMBRO CENTRICO

JHANA AYSAGA SERRA
Química Farmacéutica
MIEMBRO CENTRICO

JANER ORTIZ COLMENARES
Pediatra Neonatólogo
MIEMBRO CENTRICO

PEDRO ARIBY QUEVEDO MAYORGA
Pulmonólogo Bioestadístico
MIEMBRO CENTRICO

JOSON GONZALO ROMAS
Cirujano Plástico
MIEMBRO CENTRICO

JHANE MIGUEL MARTINEZ RODRIGUEZ
Abogado/Representante de la
Comunidad
MIEMBRO NO CENTRICO

MARCA FERNANDA PEREZ SALAZAR
Suplente Abogado/Representante
de la Comunidad
MIEMBRO NO CENTRICO

Estaduto Artículo 18. Quórum
Deliberatorio. "El CEI podrá sesionar,
deliberar y decidir, cuando esté
presente la mitad más uno de la
totalidad de los miembros con voz y
voto"

*Se solicita se envíe un informe de cierre a conclusión de la investigación, tan pronto como se haya completado la obtención de los datos y el análisis de los mismos, de acuerdo al numeral 9.1.3 del "Protocolo de Recepción de Proyectos de Investigación y otros documentos EI-PT-05" (disponible en la intranet)

*La IC es un documento **privado**, con carácter de **reservado**, por lo tanto, la autorización generada en esta comunicación se enfoca en la obtención de datos para el caso del estudio de la referencia y el compromiso del investigador es a no divulgar fuera del área de esta investigación la información obtenida.

*Se resalta el compromiso de seguir las normas internacionales de protección de datos respetando la integridad de los participantes manteniendo la información anónima.

*Se enfatiza en la necesidad de la retroalimentación de los resultados internamente con el Departamento antes de cualquier publicación de los resultados del estudio.

Lo anterior se emite dentro del marco del análisis del Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario Clínica San Rafael; el cual se rige por los lineamientos jurídicos y éticos del país a través de las resoluciones 008430 de 1993 y 002378 de 2008 del Ministerio de Protección social. Igualmente se siguen las normas contempladas en la declaración de Helsinki (Fortaleza, Brasil 2013) y de la Conferencia Mundial de Armonización para las Buenas Prácticas Clínicas.

Cordial Saludo,

Hospital Universitario Clínica San Rafael
COMITÉ DE ÉTICA DE LA
INVESTIGACIÓN

Lina Soledad Garzón Pulido

Presidente AdHoc (encargada) para la sesión
Comité de Ética de la Investigación