

**MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA**

**Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”**



**Caracterización de los pacientes pediátricos con infección por  
SARS – CoV – 2 en el Hospital José Ramón Martínez, enero-  
diciembre 2021**

**Trabajo de Tesis para Optar por el Título de Máster en Infectología  
y enfermedades tropicales**

**Autor: Dra. Hue Lidice Ramírez Rodríguez**

**Tutores: Dr. Daniel González Rubio. Dr.C.**

**Lic. Yaxsier de Armas Rodríguez. Dr.C.**

**Asesor: Dra. Thelma Tápanes Fernández. M.Sc.**

**La Habana, 2023**

## **DEDICATORIA**

A Dios, por darme sabiduría, paciencia, y fuerzas para levantarme cada día y avanzar un poco más, y forjarme como mejor persona y profesional.

A mi esposo por su apoyo incondicional, desvelo, paciencia y consideración.

A mis hijos por su aliento diario y alegría con cada uno de mis éxitos.

A todos los niños que son mi fuente inagotable de inspiración.

A mis amigos...

## **AGRADECIMIENTOS**

A todos los profesores de la maestría, por sus enseñanzas, dedicación, y altruismo a la causa más noble de la tierra, salvar vidas y aliviar dolor.

A la Dra. Thelma Tápanez por ayudarme y confiar en mí.

A los Doctores Daniel González Rubio y Yaxsier de Armas Rodríguez por el tiempo dedicado a esta investigación y el aprendizaje diario.

A todas las personas que de una forma u otra contribuyeron al desarrollo de la investigación.

## RESUMEN

**Introducción:** La COVID – 19 es una enfermedad emergente de categoría pandémica reportada por primera vez en China. Mientras la enfermedad está mejor estudiada en adultos, aún en la población pediátrica existen cuestiones importantes por esclarecer. **Objetivos:** Caracterizar los pacientes pediátricos con infección por SARS – CoV- 2 en el Hospital "José Ramón Martínez" según variables clínicas, demográficas y alteraciones de laboratorio seleccionadas. **Material y Método:** Se realizó un estudio descriptivo, de corte trasversal y retrospectivo, en pacientes ingresados en el Hospital Pediátrico "José Ramón Martínez" con diagnóstico de infección por SARS – CoV-2 desde 1 de enero hasta 31 de diciembre de 2021. **Resultados:** En el periodo de estudio referido fueron hospitalizados 325 pacientes, 190 de ellos presentaron la infección por SARS- CoV -2 de forma asintomática y 135 de forma sintomática. Hubo predominio del sexo masculino en el grupo A (asintomáticos) con 51,1% y en el grupo B (sintomáticos) el femenino con 54,8%. La edad más frecuente resultó el grupo de 10 a 14 años de forma general. Los pacientes eutróficos resultaron la mayoría del estudio 257 (79,1%). El asma bronquial fue la comorbilidad que predominó en ambos grupos, A con 27 (14,2%) y B con 57 (42,2%). Se describen los hallazgos imagenológicos con radiografías de tórax normales como los más frecuentes: A (87,8%) y B (42,2%). Los valores y alteraciones de las variables de laboratorio en cada grupo analizado arrojó que de las seis variables estudiadas, solo el valor de monocitos resultó con diferencias estadísticamente significativas. **Conclusiones:** Los resultados obtenidos en la investigación contribuyen a desarrollar estrategias efectivas en la población infantil para la prevención y control de la enfermedad en Cuba. El análisis de los primeros casos de COVID – 19 en la Provincia de Artemisa brindaría el conocimiento inicial de la enfermedad y posibilitaría una respuesta oportuna, diagnóstico confiable, tratamiento eficiente y por lo tanto mejor calidad de vida para la población pediátrica con infección por SARS- CoV-2.

## **GLOSARIO DE TÉRMINOS**

### **C**

COVID-19: Enfermedad causada por el coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo

### **E**

ECA2: Enzima Convertidora de Argiotensina 2

### **H**

H1N1: Virus de la Influenza pandémico 2009

### **L**

LDH: Lactato deshidrogenasa

### **M**

MERS-CoV: Síndrome Respiratorio del Medio Oriente

### **O**

OMS: Organización Mundial de la Salud

### **P**

PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa

### **R**

RT-PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa en Tiempo Real

### **S**

SARS: Síndrome Respiratorio Agudo Severo

SARS-CoV: coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo

SDRA: Síndrome de Distres Respiratorio Agudo

V

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana

## ÍNDICE

<b>CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>CAPÍTULO II. OBJETIVOS .....</b>	<b>5</b>
<b>CAPÍTULO III. MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>6</b>
<b>CAPÍTULO IV. MATERIAL Y MÉTODO .....</b>	<b>29</b>
<b>CAPÍTULO V. RESULTADOS .....</b>	<b>33</b>
<b>CAPÍTULO VI. DISCUSIÓN .....</b>	<b>39</b>
<b>CAPÍTULO VII. CONCLUSIONES .....</b>	<b>46</b>
<b>CAPÍTULO VIII. RECOMENDACIONES .....</b>	<b>47</b>
<b>CAPÍTULO IX. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>48</b>
ANEXO 1 .....	63
ANEXO 2 .....	64

## CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

Pocos fenómenos a lo largo de la historia de la humanidad han marcado nuestra sociedad y cultura como lo han hecho los brotes de las enfermedades infecciosas. En los últimos 100 años han ocurrido varios eventos de enfermedades respiratorias emergentes: la pandemia de influenza de 1918 (“gripe española”, primera pandemia global que ocupó los descubrimientos de la medicina moderna), la pandemia de 1957 (“gripe asiática”), la pandemia de 1968 (“gripe de Hong Kong”), el Síndrome Respiratorio Agudo Severo en 2003 (SARS por sus siglas en inglés) y en abril 2009 la pandemia de influenza A (H1N1) 2009. Sin embargo, al cabo de 101 años de la gripe española, en pleno siglo XXI, el 31 de diciembre de 2019 la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan (provincia de Hubei, China) informó sobre un grupo de 27 casos de neumonía de etiología desconocida. Se describió como una exposición común en un mercado mayorista de marisco, pescado y animales vivos en la ciudad de Wuhan que incluyó siete casos graves. Desde ese momento no podía imaginar la humanidad que estaba en las puertas de una pandemia catastrófica que paralizaría el mundo.<sup>1</sup>

El siete de enero del 2020 se identifica por primera vez el nuevo coronavirus, denominado oficialmente coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2) y la enfermedad que ocasiona se conoce como COVID-19. El 30 de ese mismo mes la Organización Mundial de la Salud (OMS) declara la enfermedad una emergencia de salud pública de interés internacional; basándose en el impacto que el virus podría tener en países en vías de desarrollo con menos infraestructuras sanitarias. El 11 de marzo se reconoce como una pandemia.<sup>2,3</sup>

Hasta febrero del año 2022 se reportan 225 países con casos de COVID-19 en el mundo. Los casos confirmados ascienden a más de 479 millones, los fallecidos a 6 millones 120 mil 482 con una letalidad de 1,25%. Estados Unidos encabeza la lista de los países más afectados con 81 millones 565 957 casos confirmados, lo que representa casi el 17% del total de casos.<sup>4,5</sup>

La incidencia acumulada anual en los casi primeros dos años de diseminación del SARS-CoV-2, ascendía a 3 512,16/100 000 habitantes. En la población pediátrica es de 0,8-2,1%

de la incidencia general.<sup>6</sup> En Cuba, en el 2021 se diagnosticaron 954 mil 417 pacientes positivos al virus, cuyo mayor incremento tuvo lugar después del primer trimestre del año. Los grupos de riesgo como embarazadas y niños se convirtieron en una prioridad, se diagnosticaron 175 mil 321 pacientes en edades pediátricas, cifra que representó el 18,4% del total de casos. Debido a su parecido con la influenza y otros virus respiratorios, inicialmente se pensó que los niños eran más susceptibles que los adultos a la infección por SARS-CoV-2, sin embargo, menos del 5% del total de casos de la enfermedad por coronavirus pertenecen al grupo de edad pediátrica<sup>7, 8</sup> y la gravedad ha sido más leve en comparación con los adultos.

Los Orthocoronaviridae, comúnmente conocidos como coronavirus, son virus ARN monocatenario positivo con una nucleocápsida helicoidal y espigas en forma de corona en la superficie<sup>1</sup>. Pertenecen a la familia *Coronaviridae* y al orden *Nidovirales*. Hasta la fecha se han registrado treinta y nueve especies. Se propagan a los hospederos susceptibles por vía respiratoria o fecal-oral. La replicación ocurre inicialmente en las células epiteliales y en algunos casos puede existir transmisión zoonótica. Infectan ampliamente a los vertebrados, incluidos humanos, pájaros, murciélagos, serpientes, ratones y otros animales salvajes.<sup>9,10</sup>

Aunque la mayoría de las infecciones por coronavirus humanos son leves, las epidemias causadas por SARS-CoV y por el Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) han provocado más de 10 000 casos acumulados en las últimas décadas con tasas de mortalidad del 10% y del 37%, respectivamente.<sup>11</sup>

SARS-CoV-2 afecta menos a los niños, tanto en la frecuencia como en severidad, que a los adultos. Una revisión sistemática plantea que solo entre el 1-5% pertenece al rango de edad pediátrico. Aunque los sistemas de vigilancia y los criterios para realizar los medios diagnósticos para la infección han variado en el tiempo y en las diferentes áreas geográficas, en las publicaciones de diferentes países (China, Corea del Sur, Italia, Suiza, Reino Unido, y EE. UU) la proporción de casos pediátricos de COVID-19 en relación con casos de adultos, tiene la misma situación.<sup>12,13</sup>

Los síntomas más frecuentes al inicio de la enfermedad varían en función de la edad y la presencia de comorbilidades. Se destacan: fiebre, tos seca, astenia, cefalea, dolor faríngeo,

rinorrea, mialgias, síntomas gastrointestinales y disnea. En pacientes pediátricos la clínica suele ser ligera, esto se relaciona con una respuesta inmune humoral y celular menos desarrollada, así como menor expresión de receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2).<sup>14</sup>

Durante los últimos meses, la COVID-19 ha sido una de las principales preocupaciones de la salud pública en el mundo. Cuba no escapa a esta problemática, sin embargo, gracias a la vigilancia epidemiológica estricta y las estrategias tomadas por el Sistema Nacional de Salud han permitido identificar y realizar un análisis del comportamiento de la enfermedad en esta población. Se describe el estado de la enfermedad en edades pediátricas en provincias como: La Habana, Villa Clara y Santiago de Cuba. No obstante, en Artemisa, a pesar de la experiencia alcanzada en el manejo de la enfermedad no ha sido profundamente estudiada.<sup>15,16</sup>

La investigación sobre la COVID-19 es urgente. Este hecho, junto a la repercusión que la enfermedad está teniendo en todo el planeta –y en nuestro país en particular– ha motivado que el Programa de Atención Materno Infantil y Grupo Nacional de Pediatría del Minsap hayan impulsado las investigaciones con las evidencias disponibles de la COVID-19 en la población pediátrica (0-18 años), abordando todos los aspectos de la enfermedad: epidemiología, clínica, diagnóstico, tratamiento, prevención y vacunas.<sup>17</sup>

En la provincia de Artemisa existen pocos estudios publicados enfocados al espectro clínico epidemiológico de la infección en niños y ninguno en menores de un año. Estos datos serían relevantes para la sospecha de la infección y el tratamiento oportuno, así como contribuir al conocimiento de la enfermedad en Cuba.

## **I.1 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.**

El impacto de la COVID-19 en la vida cotidiana de los ciudadanos de los países afectados ha sido y es de enormes proporciones. Los casos diagnosticados precisan de medidas de aislamiento que inciden sobre la actividad de la persona afectada, limitando su capacidad laboral y provocando problemas de índole psicológico, además de los propios de la

enfermedad. Lo mismo se puede decir de los contactos de un caso diagnosticado, que han de cumplir idénticas medidas de aislamiento.<sup>12</sup>

El impacto sobre la actividad económica de los países es también de primera magnitud. La COVID-19 produjo efectos negativos, cierre de comercios e industrias que obligó a paralizar la actividad económica, con un incremento de las tasas de paro con toda la problemática social y repercusión individual sobre la vida de las personas que ello conlleva. Se han de añadir los problemas de todo tipo derivados del cierre de escuelas y universidades.<sup>13</sup>

La COVID-19 está presente y podría continuar durante un tiempo. La aparición de nuevas vacunas y los resultados preliminares de la vacunación de una pequeña parte de la población mundial permiten vislumbrar un posible fin a medio plazo.<sup>14</sup> No obstante, se necesita profundizar en los conocimientos de la enfermedad en niños, que resulta mucho menos estudiada que en los adultos.

El Hospital Pediátrico "José Ramón Martínez" brinda atención a pacientes positivos a la COVID 19, partiendo de esta premisa surge la interrogante de investigación.

## **I.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

¿Cuáles son las características clínicas, epidemiológicas y alteraciones de laboratorio en los pacientes con infección por SARS-CoV-2 hospitalizados en el Hospital Pediátrico "José Ramón Martínez", en el periodo del 1 de enero a 31 diciembre de 2021?

## **CAPÍTULO II. OBJETIVOS**

### **General:**

Caracterizar a los pacientes con infección por SARS–CoV–2 hospitalizados en el Hospital Pediátrico "José Ramón Martínez", en el periodo comprendido del 1 de enero al 31 de diciembre de 2021.

### **Específicos:**

1. Describir la infección por SARS–CoV–2 en pacientes hospitalizados según variables clínicas y demográficas seleccionadas en el Hospital Pediátrico "José Ramón Martínez" de enero a diciembre de 2021.
2. Describir las alteraciones imagenológicas y de laboratorio por infección al SARS-CoV-2 en los pacientes hospitalizados de la presente investigación.
3. Identificar los factores de riesgos asociados a la infección por SARS-CoV-2 en pacientes hospitalizados en la serie analizada.

## CAPÍTULO III. MARCO TEÓRICO

### 3.1 Historia.

Desde tiempos inmemoriales, antes de nuestra era y en la antigüedad, las grandes pandemias originadas por infecciones de causa viral o bacteriana, fueron conocidas como peste.<sup>18,19</sup> Representan importantes y terribles azotes para la humanidad y la acompañan desde tiempos remotos; prueba de ello son las huellas encontradas en restos milenarios y la información quedó registrada en documentos históricos que cuentan la gama de enfermedades, secuelas y muertes que dejaban a su paso por las diferentes regiones del mundo.<sup>20,21</sup>

El término pandemia significa epidemia que se extiende a muchos países y ataca a muchos individuos en una región<sup>20, 22</sup>, cuando traspasa las fronteras internacionales y afecta a un gran número de personas. Por lo tanto, hay un alto grado de dispersión de la enfermedad por las diferentes regiones geográficas.<sup>21</sup>

La humanidad conoció la viruela, la peste bubónica, el cólera, gripes y más reciente desde hace 40 años el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Posteriormente el ébola y ahora la actual pandemia producida por el virus SARS-CoV-2. Entre los rasgos más sobresalientes de todas las épocas, las pandemias se han destacado como crisis sanitarias de rápida difusión mundial, elevado y pronto contagio con la pérdida de millones de vidas humanas de todas las edades.<sup>20, 22</sup>

La primera descripción de un coronavirus (CoV) humano fue en 1965 por Tyrrell y Bynoe quienes nombraron al virus como B814. La presencia del agente infeccioso se demostró al inocular a voluntarios sanos con el medio de cultivo del virus y con la consecuente producción de la enfermedad por vía respiratoria superior. Años más tarde, Almeida y Tyrrell por medio de observaciones con microscopía electrónica del B814, describieron estructuras de tamaño medio (80-150 nm) con proyecciones desde su superficie que asemejaban una corona y en 1975 se denominó como coronavirus.<sup>23</sup> Antes del 2002, los CoV patógenos para el ser humano eran el CoV 229E (HCoV-229E) y HCoVOC4. Estos se manifiestan clínicamente como infecciones respiratorias altas y leves en pacientes adultos

inmunocompetentes<sup>23,24</sup> y como una infección más severa en niños, adultos mayores y pacientes inmunosuprimidos.<sup>23, 25</sup>

Existen evidencias de dos episodios en los últimos veinte años, en los cuales dos tipos de CoV de origen animal han infectado a humanos con enfermedad grave. El primer caso fue en 2003, cuando un nuevo coronavirus del género  $\beta$ , con origen en los murciélagos, infectó a los humanos a través del gato de civeta como intermediario en la provincia China de Guangdong. Este virus fue designado como SARS-CoV, afectó a 8 422 personas principalmente en Hong Kong (China) y causó 916 muertes (tasa de mortalidad del 11%).<sup>3</sup> Casi una década después, en el año 2012, en Arabia Saudita, surgió el MERSCoV, también de origen en murciélagos y con transmisión a humanos a través de camellos y dromedarios como el anfitrión intermedio, afectó a 2 494 personas y causó 858 muertes (tasa de mortalidad del 34%).<sup>3,26</sup>

El SARS-CoV y el MERS-CoV acapararon la atención médica, científica y mediática en las pasadas dos décadas, debido a su naturaleza letal y alto potencial epidémico. Ahora la aparición de un tercer virus nuevo, el SARS-CoV-2, tiene al mundo en una situación de emergencia sanitaria, económica y social no vista desde la segunda guerra mundial.<sup>23</sup>

El SARS-CoV-2 es el causante de la enfermedad COVID-19.<sup>4,23</sup> Una de las primeras advertencias del inicio de un brote epidémico fue por parte de un médico oftalmólogo en Wuhan, Li Wenliang, quien fue acusado de esparcir falsos rumores por parte del gobierno de China y finalmente falleció por neumonía severa por SARS-CoV-2 el 30 de diciembre de 2019.<sup>23,27</sup>

En respuesta al brote, el Centro Chino para Control y Prevención de Enfermedades, envió un equipo de respuesta rápida. Los investigadores tomaron muestras en 15 pacientes de líquido pulmonar, sangre e hisopado faríngeo para realizar pruebas de laboratorio. Estas pruebas estaban dirigidas a patógenos conocidos como: el SARS-CoV, MERS-CoV, influenza, influenza aviar, adenovirus y otros patógenos respiratorios comunes.<sup>3</sup> El estudio epidemiológico relacionó a los casos infectados con visitas o con el contacto con personas que trabajaban en un mercado de mariscos y de venta de animales exóticos.<sup>23</sup>

El 31 de diciembre de 2019 el Centro Chino para el Control y Prevención de Enfermedades notifica por primera vez a la Oficina de la OMS radicada en dicho país, una epidemia de casos con infecciones respiratorias bajas inexplicables, que surgen desde principio de ese mes en la provincia de Wuhan. Dicha afección se clasifica al inicio como "neumonía de etiología desconocida" al no poderse identificar el agente causal. Posteriormente, el 7 de enero 2020, se reconoce un virus nuevo denominado Coronavirus (nCoV-19)<sup>28,29</sup> que contaba con más del 95% de similitud de homología con el coronavirus del murciélago y el 70% con el SARS-CoV asociado al síndrome respiratorio agudo severo descrito en China en el año 2003.<sup>29,30</sup>

La OMS declara el 30 de enero del 2020 a la infección por nCoV-2019 como “una emergencia internacional de salud pública”. El 11 de febrero se oficializa la enfermedad con el acrónimo COVID-19 (coronavirus disease) y el virus que la produce como SARS-CoV-2.<sup>7,29</sup> El 11 de marzo se declara la COVID-19 como “una pandemia”.<sup>8, 29,31</sup> El primer caso latinoamericano se registró en Brasil el 26 de febrero y la primera muerte por la infección en la región se anunció en Argentina el 7 de marzo. Los tres primeros casos en Cuba fueron confirmados el 11 de marzo del 2020 a partir de unos turistas italianos<sup>31-33</sup>.

El primer caso de edad pediátrica en Cuba se reportó el 21 de marzo del 2020<sup>15</sup>. Hasta la fecha, se notificado en este grupo poblacional un total de 129 mil 806 contagiados por el virus y 14 fallecidos. La supervivencia en este grupo poblacional asciende al 99%.<sup>16</sup>

### **3.2. Definición.**

La COVID-19 es una infección respiratoria aguda potencialmente grave, causada por el SARS-CoV-2.<sup>40</sup> Se transmite por vía respiratoria por inhalación de gotas al toser o estornudar expelidas por una persona infectada. Las gotas respiratorias son de más de cinco micras capaces de transmitirse a distancias de hasta dos metros y a través del contacto con superficies en las que el virus pueda permanecer viable. La enfermedad se caracteriza por producir neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda, sepsis y choque séptico que puede conducir a los infectados a la muerte.<sup>31</sup>

### 3.3. Taxonomía.

La OMS ha clasificado el SARS-CoV-2 como un  $\beta$ -CoV del grupo 2B<sup>3</sup>, pertenece a la familia *Coronaviridae*, que incluye genogrupos similares de virus ARN monocatenario positivo con una nucleocápsida helicoidal y espigas en forma de corona en la superficie.<sup>31</sup>

Esta familia se subdivide en cuatro géneros:  $\alpha$ -CoVs,  $\beta$ -CoVs,  $\gamma$ -CoVs y  $\delta$ -CoVs. Desde el punto de vista ecoepidemiológico se pueden clasificar en dos grupos: coronavirus adquiridos en la comunidad (o coronavirus humanos HCoV) y coronavirus zoonóticos.<sup>32,33</sup> Este nuevo virus, entre sus rasgos distintivos presenta un diámetro de 60 a 140 nm, forma esférica, picos de aproximadamente 9 a 12 nm en la membrana que le confieren la característica más destacada de los coronavirus y le otorga el nombre de este grupo.<sup>34,35</sup> Su genoma varía de 26 000 a 37 000 bases y es el genoma más grande conocido entre los virus de ARN.<sup>36</sup>

Como el resto de los coronavirus, SARS-CoV-2 contiene cuatro proteínas estructurales principales: espiga (S), membrana (M), envoltura (E) y nucleocápsida (N).<sup>37</sup> La proteína S es responsable de la unión al receptor y posterior entrada viral en las células huésped.<sup>3</sup> La M es la proteína estructural más abundante, tiene tres dominios transmembranales y se cree que le da forma al virión. La E es una proteína transmembrana que se encuentra en pequeñas cantidades dentro del virión, facilita el ensamblaje y la liberación del virus, lo cual es importante para la patogénesis de la enfermedad. La N es la única proteína presente en la nucleocápsida, se compone de dos dominios separados, cada uno utiliza diferentes mecanismos para unirse al ARN; para la adecuada unión se requiere la contribución de ambos dominios. La proteína N interacciona con la proteína M para empaquetar el genoma encapsulado en partículas virales.<sup>2,38</sup>

Una quinta proteína estructural, la hemaglutinina-esterasa, presente en un subconjunto de  $\beta$ -CoVs, permite la unión de las glucoproteínas de superficie, mejora la entrada hacia las células mediadas por la proteína S y la propagación del virus a través de la mucosa.<sup>2,38</sup>

El SARS-CoV utiliza su proteína S en la superficie celular asociada a una serina proteasa 2 transmembrana y catepsina, a través del receptor de la ACE2, para permitir la invaginación

del virus en la membrana celular de los neumocitos tipo 2 y las células epiteliales ciliadas bronquiales.<sup>39, 40</sup>

Se han definido hasta la fecha numerosas variantes, dentro de las cuales se encuentran: Alpha (linaje B.1.1.7 y Q), Beta (linajes B.1.35 y descendientes), Gamma (linajes P.1 y descendientes), Epsilon (B.1.43), Eta (B.1.52), Iota (B.1.53), Kappa (B.1.617.1 y B.1.617.3), Mu (B.1.621 y B.1.621.1), Zeta (P.2), Delta (linajes B.1.617.2 y AY) y recientemente descrita Ómicron (B.1.1.529).<sup>41</sup>

### **3.4. Epidemiología.**

Los últimos estudios de seroprevalencia demostraron que la seropositividad para 229E y OC43 se incrementa rápidamente durante la primera infancia, de modo que a principios de la edad adulta el 90-100% de las personas son seropositivas. Aunque se dispone de menos información para HKU1 y NL63, los estudios realizados demuestran patrones similares de seroconversión para estos virus en las primeras fases de la infancia. A pesar de que se observa cierto grado de protección específica frente a una cepa tras la infección reciente, las reinfecciones son comunes y se producen a pesar de la presencia de anticuerpos específicos para la cepa causal. Las tasas de ataque son similares en diversos grupos de edad.<sup>30</sup>

Aunque las infecciones de los HCoV ocurren durante todo el año, hay un pico durante el invierno y principios de la primavera para cada uno de ellos. En EE.UU. se han producido brotes de OC43 y 229E en ciclos alternantes de dos a tres años. Varios estudios independientes sobre la etiología viral en infecciones de las vías respiratorias altas y bajas durante el mismo período, pero de diferentes lugares y países, han confirmado la distribución global de todos los coronavirus humanos conocidos. Tanto los cultivos previos como los estudios con la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) múltiple han demostrado que los coronavirus producen coinfección junto con otros virus respiratorios, incluido el virus sincitial respiratorio, adenovirus, rinovirus o metapneumovirus humano. Estudios en voluntarios demostraron que el OC43 y el 229E se transmiten sobre todo por vía respiratoria. Parece que la propagación por goticas es la más importante, aunque también puede producirse propagación en aerosoles.<sup>30</sup>

No se han identificado casos naturales o adquiridos en el laboratorio de SARS-CoV desde 2004, pero los mecanismos de introducción y propagación de enfermedad siguen siendo importantes para la transmisión potencial de la enfermedad entre los seres humanos. El modo principal de transmisión del SARS-CoV es mediante contacto directo o indirecto de las mucosas con gotitas o fómites contagiosos. La transmisión por aerosol era menos frecuente y se producía principalmente en el contexto de la intubación endotraqueal, la broncoscopia o el tratamiento con medicación en aerosoles. No parecía que la transmisión fecal-oral fuese un modo de transmisión eficiente, pero puede que se haya producido por la diarrea profusa observada en algunos pacientes.<sup>30</sup>

Aún está por determinar la estacionalidad del SARS-CoV. Este virus no es muy contagioso, y normalmente por cada adulto infectado se producen solamente dos o cuatro casos secundarios. Durante la epidemia de SARS, un número pequeño de individuos infectados, «superpropagadores», transmitieron la infección a un número mucho mayor de personas, pero se desconoce el mecanismo para este grado de propagación tan alto. Por el contrario, las personas con enfermedad leve, como los niños menores de 12 años, rara vez transmiten la infección a otros.<sup>30</sup>

La infectividad guarda relación con el estadio de la enfermedad; la transmisión ocurría exclusivamente durante la enfermedad sintomática. Durante el brote del 2003, la mayoría de individuos con infección por SARS-CoV ingresaron en el hospital a los tres o cuatro días del comienzo de los síntomas. Consecuentemente, la mayoría de infecciones posteriores ocurrieron dentro del hospital e implicaron a profesionales sanitarios u otros pacientes ingresados. El MERS-CoV puede empezar en un vector animal (camello, murciélago); aunque se han mencionado casos de contagio interpersonal, constituye un mecanismo menor para la adquisición del MERS-CoV.<sup>41,42</sup>

La COVID-19 se caracteriza por un cuadro de infección respiratoria aguda y como toda infección viral cursa con manifestaciones clínicas que varían desde pacientes asintomáticos hasta pacientes con insuficiencia respiratoria aguda.<sup>43,44</sup> El período de incubación habitual es entre cuatro y seis días, aunque puede llegar hasta 14.<sup>45</sup> La transmisión de persona a persona se produce por el contacto de las secreciones infectadas entre los individuos, principalmente

por las goticas que proceden de las vías respiratorias. No obstante, también puede ocurrir la infestación de una persona a través del contacto con una superficie contaminada con estas goticas respiratorias.<sup>46,47</sup>

Esta nueva enfermedad originó en corto tiempo una emergencia sanitaria, económica, social y ambiental en el mundo.<sup>48</sup> El índice de contagio de este nuevo virus es elevado, reportándose más de 482 millones de casos en el mundo, con más de 6 millones de defunciones para una letalidad del 1,27%. En la región de Las Américas se reportan más de 152 millones de casos, con 2 millones 724 mil 304 fallecidos.<sup>19</sup> En Cuba, se acumulan más de 1 088 017 casos positivos y 8 510 fallecidos con una letalidad 0,78%.<sup>16</sup> Llama la atención el incremento diario del número de niños positivos a la COVID-19, más de 7 660 menores de un año se han enfermado.<sup>49,50</sup>

Según la información disponible, la infección por SARS-CoV-2 en el paciente pediátrico tiene un curso mucho más benigno que en el adulto. En las series y datos publicados, los casos pediátricos diagnosticados constituyen menos del uno por ciento de los casos totales, un escaso número de pacientes han requerido ingreso en unidades de cuidados intensivos y se han registrado pocos fallecimientos por la enfermedad.<sup>51</sup> En la primera serie publicada en China de más de 70 000 casos, solo 0,9% eran menores de diez años y el 1,2% tenía de 10 a 19 años.<sup>52</sup>

En España, según datos del Ministerio de Sanidad, las cifras en estas edades (10-19 años) eran de 0,3% y 0,6%, respectivamente. La hospitalización de 0,2% para cada grupo de edad, con 0,4% y 0,1% atendidos en la unidad de cuidados intensivos.<sup>53</sup> En otra revisión realizada en China que incluyó 2 143 niños, solo 112 (5,2%) tenían enfermedad grave y 13 (0,6%) desarrollaron insuficiencia respiratoria, fallo multiorgánico o síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). El 94,1% del total de los pacientes eran asintomáticos.<sup>54,55</sup>

### 3.5. Patogenia.

Para que se inicie la infección en la célula huésped, es necesario que el virus se una a un receptor de la superficie celular. En SARS-CoV-2, esta unión ocurre entre la proteína (S) del virus y el receptor de la ECA2. Esta unión muestra la especificidad y tropismo del virus hacia un tejido en particular.<sup>56-59</sup> La ECA2 contribuye en la regulación de la presión arterial al realizar la conversión de la angiotensina I en angiotensina.<sup>60-62</sup>

El receptor de ECA2 se encuentra en el tracto respiratorio bajo, corazón, riñón, estómago, vejiga, esófago e intestino.<sup>63,64</sup> En el pulmón, se expresa principalmente en un subconjunto pequeño de células llamadas células alveolares tipo 2; en la cavidad oral, está altamente expresado en células epiteliales de la lengua.<sup>63</sup> La proteína (S) de SARS-CoV-2 posee dos subunidades (S1 y S2). La subunidad S1 es la que interacciona y se une al receptor ECA2 por medio del dominio de unión al receptor (RBD), mientras que, la subunidad S2 determina la fusión de la membrana del virus con la de la célula huésped.<sup>63,64</sup>

Para que el virus complete la entrada en la célula hospedera, la proteína (S) debe ser truncada o escindida por una proteasa. Cuando esto ocurre, en dos diferentes posiciones de la subunidad S2, contribuye a la separación de la unión RBD de la subunidad S1 con el receptor ECA2 y a la posterior fusión de las membranas, facilitándose así, la entrada del virus mediante endocitosis.<sup>65</sup>

Una vez completado el ingreso al citoplasma, la nucleocápsida del virus se libera y permite la salida del ARN genómico viral. Esta secuencia actúa como ARNm donde se transcribe directamente el gen de la replicasa viral. En la replicación del SARS-CoV-2, el ARN monocatenario de polaridad positiva sirve de molde para sintetizar, inicialmente, una copia de ARN monocatenario de polaridad negativa. El ARN genómico viral recientemente sintetizado, se asocia con la proteína (N) formando la nucleocápsida.<sup>57</sup> Las proteínas estructurales (S), (M) y (E); así como las proteínas accesorias, son elaboradas en las membranas del retículo endoplasmático (RE) y posteriormente transportadas al complejo de Golgi donde serán ensambladas junto con la nucleocápsida para producir nuevas partículas víricas, las que serán exportadas hacia la membrana plasmática celular en forma de vesículas, produciéndose así la liberación del virus.<sup>57,64,66</sup>

### 3.6. Manifestaciones clínicas.

Los coronavirus son responsables de hasta el 15% de los resfriados comunes y pueden producir una enfermedad mortal.<sup>65</sup> El espectro clínico de SARS-CoV-2 varía de formas asintomáticas o paucisintomáticas a condiciones clínicas caracterizadas por insuficiencia respiratoria que necesite ventilación mecánica y soporte en la unidad de cuidados intensivos con manifestaciones sistémicas como sepsis, choque séptico y falla múltiple de órganos.<sup>4, 66</sup>

En comparación con la población adulta, el número de pacientes pediátricos confirmados es menor al igual que la gravedad y mortalidad.<sup>66</sup> El comportamiento de los síntomas y signos clínicos de los niños señalan que pueden mostrar una infección asintomática o presentar fiebre, tos seca, con síntomas localizados en las vías respiratorias superiores, dados por congestión y secreción nasal o disnea en caso de invasión al tracto respiratorio inferior, situación infrecuente.<sup>29</sup>

Los síntomas iniciales más comunes son fiebre (40%), febrícula (32%), seguidas de tos seca (30%), la cual disminuye al tercer día y cefalea (20%). Otros síntomas son fatiga, odinofagia, mialgias, rinorrea, estornudos, disnea y diarrea.<sup>66, 67</sup> La disnea y la cianosis pueden ocurrir a medida que la afección progresa, generalmente después de una semana de la enfermedad, acompañadas de síntomas sistémicos, irritabilidad, hiporexia e hipoactividad. Los casos graves desarrollan choque séptico, acidosis metabólica y coagulopatía que puede desencadenar hemorragias, así como falla renal aguda.<sup>66, 68</sup> El sistema cardiovascular es el segundo órgano más afectado debido a la presencia de receptores ECA2 en el tejido miocárdico y en los vasos arteriales y venosos. Las complicaciones cardiovasculares que se han reportado son el daño al miocardio con o sin isquemia, arritmias, falla cardíaca, choque cardiogénico y miocarditis, aunque existen pocos estudios en la población pediátrica.<sup>66</sup>

Las anomalías olfativas y gustativas características de los casos adultos son raras en la población pediátrica.<sup>69</sup> Aproximadamente, 15% de los pacientes tienen síntomas gastrointestinales tales como: dolor abdominal, vómitos y diarrea.<sup>70</sup> La presentación de síntomas digestivos parece ser mayor en la edad pediátrica, en especial los vómitos. Por lo general, las manifestaciones digestivas son descritas como leves y no son las primeras en

aparecer, si bien en ocasiones preceden a los síntomas pseudogripales, su duración es menor que los síntomas respiratorios.<sup>71</sup>

Son pocos los casos pediátricos reportados con afectación renal. Dentro de las manifestaciones renales descritas se encuentran la proteinuria, hematuria, elevación de creatinina sérica, nitrógeno ureico elevado y disminución de la filtración glomerular a 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Esta última es un predictor de complicación y fallecimiento. Por el momento, no se describen estudios suficientes que avalen los efectos a largo plazo a nivel renal de los pacientes recuperados.<sup>66</sup>

Se han descrito varias manifestaciones cutáneas. Uno de los hallazgos que parece diferenciar la COVID-19 de otros virus respiratorios es el compromiso vascular distal de los dedos, de características similares al eritema pernio y con una aparición mediana de 10 días posterior al inicio de los síntomas respiratorios. Se han descrito también exantemas eritematosos generalizados, urticaria y presencia de vesículas cutáneas.<sup>70</sup>Múltiples publicaciones recientes hacen referencia a cuadros clínicos de hiperinflamación y vasculitis en niños, que se manifiestan en concordancia o posteriormente a la infección. Estos cuadros se han denominado SIM-P y enfermedad de Kawasaki post-COVID-19. Dentro de sus manifestaciones se encuentran: compromiso hemodinámico, shock mixto, compromiso gastrointestinal o respiratorio, compromiso miocárdico con o sin alteraciones del ritmo cardíaco, falla renal y compromiso neurológico.<sup>70</sup>

Las manifestaciones neurológicas suelen identificarse de forma tardía o retrospectiva. Aunque los informes reportan que los niños generalmente parecen tener una infección leve. Se han descrito casos con manifestaciones neurológicas como crisis focales no motoras, encefalitis, miositis inflamatoria o polineuropatía.<sup>66, 72, 73</sup> Se constatan cuadros de encefalitis asociados a convulsiones farmacorresistentes con evidencia de actividad delta frontal intermitente ocasionada por actividad citotóxica viral o por el proceso inflamatorio autoinmune.<sup>74, 75</sup>

La Asociación Americana de Pediatría clasifica la gravedad por los hallazgos clínicos, de laboratorio y de imagen en: infección asintomática, infección no complicada, leve, moderada, grave y casos críticos.<sup>15, 66</sup>

### 3.6.1 Estudios sobre cuadro clínico de niños ingresados con COVID-19.

El 56% de los pacientes estudiados fueron varones con un rango de 50 a 69,6%.<sup>66</sup> Los síntomas de presentación clínica descritos se agruparon en las siguientes categorías: fiebre, síntomas respiratorios, digestivos, generales, neurológicos, cutáneo-mucosos, cardiológicos, adenopatías.<sup>67</sup>

La fiebre fue el síntoma más frecuente y se refirió en el 56,5% de los pacientes (2 360/4 173).<sup>68</sup> Se describió en todos los estudios, en uno de ellos constaba como variable recogida en la metodología y no se aportaba en los resultados la frecuencia del síntoma.<sup>69</sup> De la misma manera, en un estudio se recogió como “fiebre/ escalofríos”<sup>70</sup> y en otros se definió como temperatura  $> 38,3^{\circ}\text{C}$ <sup>71</sup> o  $> 37,5^{\circ}\text{C}$ .<sup>72</sup>

Los síntomas respiratorios fueron los segundos en frecuencia con un 22,1% (3 844/17 427).<sup>71</sup> Se describieron en todos los estudios. Todos los pacientes incluidos en la revisión presentaron al menos algún síntoma de esta categoría, aunque fueron descritos con una nomenclatura heterogénea: síntomas respiratorios en general (sin especificar), tos, dificultad respiratoria/disnea, odinofagia, dolor torácico, rinorrea/congestión nasal, congestión nasal, estornudos, infección de tracto respiratorio superior, infección del tracto respiratorio inferior, sibilancias, apnea, retracción torácica e hipoxemia.<sup>69-72</sup>

Un estudio interesante informó de la afectación del tracto respiratorio superior e inferior sin describir más detalle.<sup>72</sup> La rinorrea se describía como síntoma aislado o como rinorrea/congestión nasal.<sup>69</sup> Dos estudios incluyeron la congestión nasal de manera individual. La frecuencia de datos de infecciones de vías altas agrupados (tos, odinofagia, rinorrea, congestión nasal, estornudos, otalgia e infección de tracto respiratorio superior) fue de 27,6% (2 919/10 576). Los síntomas relacionados con infecciones de vías aéreas inferiores (dificultad respiratoria/disnea, dolor torácico, infección de tracto respiratorio inferior, apnea, sibilancias, retracción torácica e hipoxemia) fueron menos frecuentes: 13,3% (910/6 824).<sup>72</sup> Los síntomas digestivos se describieron de distinta manera según los estudios (síntomas digestivos en general (sin especificar), dolor abdominal, diarrea, vómitos, vómitos o diarrea). Fueron los terceros en frecuencia: 17,4% (1 529/8 770).<sup>73,76,</sup>

Los síntomas generales con 11% (489/4 446), incluyeron fatiga o alteración del estado general, fatiga o mialgias, fatiga, mialgias, artralgias, la alteración del estado general o la alteración de la alimentación.<sup>78</sup> Estas últimas incluían problemas de alimentación, dificultad en la alimentación<sup>75</sup> o rechazo. Los síntomas neurológicos con 10% (533/5326), incluyeron la afectación neurológica global y convulsiones.<sup>77</sup>

En resumen, en los niños con COVID-19 atendidos en el medio hospitalario, la fiebre es el síntoma más frecuente. Uno de cada cuatro niños presenta síntomas respiratorios, sobre todo de vías altas.<sup>76</sup> Hay menos síntomas digestivos, generales y neurológicos.<sup>77</sup> Estos datos tienen la limitación de la sobrerrepresentación de pacientes hospitalarios que pueden afectar a la validez externa.

La fiebre y la tos son los síntomas más frecuentes en los niños con COVID-19. Los síntomas aislados asociados a infecciones del tracto respiratorio superior (con rinorrea-congestión nasal y odinofagia) fueron los más notificados.<sup>76</sup> El síntoma del tracto respiratorio inferior más frecuente fue la dificultad respiratoria/ disnea y a nivel digestivo el dolor abdominal. Los síntomas generales más frecuentes fueron la fatiga o alteración del estado general y a nivel neurológico la cefalea.<sup>74</sup> Se describieron exantemas y afectación de mucosas. El sesgo de los artículos de esta revisión incrementa la frecuencia de los síntomas y la inclusión de síntomas asociados con más gravedad.<sup>79</sup>

Algunos síntomas aislados (náuseas/ vómitos, cefalea y fiebre) permiten predecir en cierto modo la presencia de una prueba positiva para COVID-19, pero el mejor valor se obtiene cuando todos estos síntomas se presentan asociados, con un aumento del riesgo de tener una RT-PCR positiva para COVID-19 de 66 veces para la combinación de náuseas/vómitos y fiebre.<sup>80,81</sup>

### **3.7 Alteraciones analíticas que se producen en los niños con COVID-19**

La Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (IFCC por sus siglas en inglés) recomienda las pruebas de laboratorio en los pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2:<sup>82,83</sup> En pacientes asintomáticos es poco probable que sea necesaria la determinación de marcadores hematológicos o bioquímicos. En los pacientes

sintomáticos puede indicarse la realización de un hemograma y marcadores de inflamación (proteína C reactiva y/o ferritina), así como la determinación de D-dímero pueden estar indicados. Dada la frecuencia de coinfecciones con patógenos bacterianos puede ser recomendable la determinación de procalcitonina.<sup>84</sup>

Las alteraciones analíticas encontradas corresponden a marcadores inespecíficos de infección e inflamación, siendo más frecuentes en pacientes sintomáticos que asintomáticos.<sup>85</sup> Algunos autores proponen utilizar y monitorizar como biomarcadores en pacientes hospitalizados: la proteína C reactiva, procalcitonina y la lactato deshidrogenasa (LDH), pero los estudios en los que se basan son de baja calidad.<sup>84, 86</sup>

Los estudios realizados en población pediátrica son de tipo observacional y en muchos casos con un número escaso de pacientes. Las alteraciones analíticas en los niños son menos frecuentes y más inespecíficas que en adultos.<sup>84-86</sup>

En niños con afectación leve puede no estar indicado realizar estudio de laboratorio, por lo que se establece una recomendación débil en contra. La linfopenia, marcador bioquímico en adultos con COVID-19, sólo aparece en 10,8-21% de los pacientes pediátricos sintomáticos. La elevación de la proteína C reactiva y procalcitonina podría servir para descartar infecciones asociadas y valorar la necesidad de realizar pruebas de imagen.<sup>85</sup>

Ante la sospecha de Síndrome Inflamatorio Multisistémico pediátrico por SARSCoV-2 (SIM-PedS) es necesario estudiar el recuento de leucocitos, dímero D, troponina y péptido natriurético si estuviera disponible, ya que la elevación de biomarcadores de inflamación es necesaria para el diagnóstico. No existen datos suficientes para conocer qué alteraciones analíticas se asocian con mayor gravedad, aunque la elevación de marcadores de inflamación (proteína C reactiva, procalcitonina, dímero D y ferritina), la linfopenia y el índice neutrófilos/linfocitos parecen asociarse más frecuentemente a los casos graves.<sup>86</sup>

### **3.8. Particularidades del protocolo cubano en el manejo del paciente pediátrico.**

En los servicios pediátricos de hospitalización esta institucionalizado el familiar acompañante por lo cual se requiere extremar medidas de bioseguridad y que el mismo sea atendido según su clasificación de contacto/sospechoso/confirmado según corresponda. Si la madre acompañante resulta enferma debe valorarse su ingreso junto al menor si este resultara enfermo.<sup>87</sup>

La prematuridad, el bajo peso al nacer, la desnutrición, las cardiopatías congénitas, enfermedades crónicas de la infancia, las afecciones malignas, los tratamientos inmunosupresores, la sicklemlia y los pacientes con ventilación a domicilio son factores de riesgo asociados a formas clínicas severas de la infección por SARS-CoV-2 y sus complicaciones.<sup>87</sup>

El reconocimiento del paciente pediátrico enfermo constituye una prioridad en la asistencia médica y este tiene que ser diagnosticado en cualquier nivel de atención, desde el consultorio del médico de familia, el cuerpo de guardia o sala de hospitalización de una institución de salud. El juicio clínico no puede ser sustituido por las escalas de gravedad, pero estas constituyen una herramienta valiosa para el enfoque inicial.<sup>87</sup>

La valoración inicial aplicando el Triángulo de Evaluación Pediátrica permite al médico en solo 30 segundos determinar cuán grave está el enfermo y con cuanta premura se tiene que actuar.<sup>87</sup>

Aspectos importantes a considerar:

1. Triángulo de Evaluación Pediátrica.
2. Síndromes clínicos asociados a la COVID-19 en pacientes pediátricos.
  - Infecciones no complicadas.
  - Infecciones leves / graves de vías bajas.

SDRA (Criterios de Roma) (PALICC).

- Sepsis / Shock séptico.
- Disfunción orgánica asociada a sepsis grave: trastorno de coagulación, disfunción miocárdica, renal, gastrointestinal, rabdomiólisis. <sup>88</sup>

### 3. Escala de TAL.

Las manifestaciones respiratorias son frecuentes en esta entidad. La insuficiencia respiratoria suele ser expresión de gravedad. Con la finalidad de minimizar la subjetividad se recomienda evaluar la severidad de la misma mediante la Escala de TAL. En la que se clasifica de leve con valores de 0 a 5 puntos, moderada de 6 a 8 y severa de 9 a 12. <sup>87</sup>

- *Triage* en cuerpo de guardia o primer nivel de asistencia. (Interrogatorio /Triángulo de evaluación pediátrica / Escala de Tal / Saturación de oxígeno medida por oximetría de pulso). <sup>87</sup>

-Sala de hospitalización en institución de salud destinada para la atención del paciente pediátrico sospechoso: Sintomatología leve, infecciones no complicadas, traslado cumpliendo medidas de protección y prevención. Valorar radiografía de tórax. Toma de muestra cumpliendo normas de bioseguridad. Traslado oportuno y seguro a las unidades de atención al grave destinadas si presenta signos de agravamiento. <sup>87</sup>

-Sala de hospitalización en institución de salud destinada para la atención de casos confirmados. Paciente confirmado. Sintomatología leve. Infecciones no complicadas. Infecciones leves vías bajas. Traslado cumpliendo medidas de protección y prevención de infecciones. Oxígeno suplementario según requerimientos. Valorar radiografía de tórax. <sup>87</sup>

Los complementarios se realizarán en la sala. Toma de muestra cumpliendo normas de bioseguridad. Traslado oportuno y seguro a las unidades de atención al grave, si presenta signos de agravamiento. <sup>88</sup>

Salas de Cuidados Intensivos en institución de salud destinada para la atención de casos. Paciente contacto/sospechoso/confirmado según criterios clínicos - epidemiológicos con

insuficiencia respiratoria moderada / severa. Infecciones graves de vías bajas. SDRA. Sepsis / Shock. Disfunción orgánica. Traslado hacia la unidad con oxígeno suplementario y cumpliendo las medidas de prevención de infecciones. Los complementarios se realizarán en la unidad de cuidados intensivos. Toma de muestra cumpliendo normas de bioseguridad.

87

- A los casos confirmados en Pediatría se recomienda por el Grupo Nacional de Nefrología, que sean valorados siempre con Nefrología Pediátrica.

### **3.9. Conducta terapéutica en pacientes sospechoso.**

Si el cuadro clínico-radiológico es Leve:

- Realización del exudado nasofaríngeo y complementario de laboratorio por personal entrenado cumpliendo normas de bioseguridad establecidas.
- Oxígeno convencional a bajo flujo según requerimientos.
- Tratamiento sintomático. No aspirinas.
- Optimizar nutrición y vitaminoterapia
- Oseltamivir / Azitromicina a dosis pediátrica.
- Interferón alfa 2b liofilizado vía SC. Dosis 100 000 UI/Kg días alternos -Dosis máxima 3 millones.<sup>87</sup>
- Medidas estrictas de prevención y control de infección.
- Traslado oportuno y seguro a la unidad de cuidados intensivos si presenta signos de alarma o agravamiento.
- Si el test de antígeno es positivo se inicia protocolo de paciente confirmado y se desescala si PCR negativa siempre y cuando este asintomático. Si PCR negativa y el paciente tiene elementos clínico-epidemiológicos de infección por SARS-CoV-2, discutir el caso con la comisión de expertos.<sup>87</sup>

Si el cuadro clínico-radiológico es Moderado / Severo. Insuficiencia respiratoria moderada / severa. Infecciones graves de vías bajas. SDRA. Sepsis / Shock.

Disfunción orgánica.

- Secuencia ABCD de actuación en paciente gravemente enfermo, extremando medidas de prevención y protección.
- Realización del exudado nasofaríngeo por personal entrenado cumpliendo normas de bioseguridad establecidas.<sup>87</sup>

Complementarios protocolizados.

- Si radiografía tórax muestra lesiones inflamatorias y atelectasias iniciar tratamiento con cefalosporinas de tercera generación a dosis recomendadas en protocolos vigentes.
- Si cumple criterios clínicos/radiográficos y gasométricos de Neumonía grave asociar Vancomicina a 60 mg/kg/día.<sup>88</sup>

La infusión continua de la misma es sugerida para minimizar manipulación del paciente.

- Monitorización intensiva estricta.
- Prevención de daño multiorgánico.
- Ver acápite de asistencia respiratoria y Sepsis/Shock.
- Si la prueba de antígeno es positivo se inicia protocolo de paciente confirmado y se desescala si PCR negativa siempre y cuando esté asintomático. Si PCR negativa y el paciente tiene elementos clínico-epidemiológicos de infección por SARS-CoV-2, discutir el caso con la comisión de expertos.<sup>87</sup>

Criterios de alta clínica en el caso sospechoso:

- Criterios clínicos: Estable y afebril.
- Descartado la infección por SARS-CoV-2, a través de estudio virológico en laboratorios de referencia.<sup>87</sup>

### **3.9. Conducta terapéutica en pacientes confirmados.**

En 2021 no existía evidencia que permitía determinar un tratamiento específico por lo cual es necesario protocolizar su indicación según las evidencias clínicas acumuladas. Los protocolos son esqueletos de actuación, pero se impone individualizar cada caso. Los pacientes con patologías previas que contraindique la adherencia al mismo deben discutirse en comisión y personalizar su tratamiento.<sup>87</sup>

- Si asintomático: Interferón alfa 2b liofilizado vía SC. Dosis 100 000 UI/Kg días alternos. Dosis máxima 3 millones. En caso que el paciente se mantenga positivo en el PCR evolutivo después continuar tratamiento con Interferón por vía subcutánea a las dosis recomendadas hasta negativizar.<sup>87</sup>

Si moderado sin factor de riesgo: Kaletra más Biomodulina T

- Si moderado con factor de riesgo o grave: Esteroides y anticoagulantes.

Glucocorticoides: Los corticoides sistémicos no son recomendados de forma general, se demuestra que pueden retrasar aclaramiento viral. Uso recomendado en SDRA, shock séptico, Síndrome Hemofagocítico, Encefalitis y Broncoespasmos siguiendo protocolos establecidos para estas condiciones clínicas. En caso de indicarse se recomienda Dexametasona a dosis pediátricas.<sup>87</sup>

#### **3.9.1. Estrategia terapéutica de soporte respiratorio.**

Es importante considerar que nunca se restringe la oxigenoterapia por cuestionamientos del flujo respiratorio del paciente. El riesgo de transmisión del virus en el entorno de salas de hospitalización y unidades de cuidados intensivos es elevado. Los pacientes pediátricos tienen comportamientos impredecibles y pueden no cumplir las medidas de higiene respiratoria teniendo en cuenta sus edades lo cual incrementa exponencialmente el riesgo de contagio del personal de salud.<sup>87</sup>

En las situaciones en las que se prevea generación de aerosoles (nebulizaciones, ventilación mecánica no invasiva, oxigenación de alto flujo, ventilación con máscara, intubación

orotraqueal, aspiración de vía aérea, traqueostomía, reanimación cardiopulmonar) se recomienda la internación en habitaciones con aspiración negativa. <sup>87</sup>

Oxígeno convencional a bajo flujo según requerimientos. Insuficiencia respiratoria leve. Seguimiento clínico con monitorización no invasiva. (Escala de TAL/Saturación de oxígeno). <sup>87</sup>

### **3.9.2 Manejo y control de las comorbilidades.**

- Descartar en este grupo de pacientes vulnerables coinfecciones virales o bacterianas.
- Inicio precoz del tratamiento con Oseltamivir a dosis pediátricas recomendadas.

Optimizar tratamiento de sus patologías de bases e intencionar seguimiento guiado a modificar sus factores de riesgo.

- Pacientes que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor en función de su condición clínica, interconsultar de inmediato con especialistas de base.
- Pacientes con inmunodeficiencias primarias diagnosticados con COVID-19 se recomienda adelantar tratamiento de base previa interconsulta con el especialista. Extremar medidas de prevención de infecciones asociadas a cuidados sanitarios. <sup>87</sup>

### **3.10. Exámenes complementarios en Cuba.**

- Los exámenes complementarios se deben realizar al ingreso y cada 72 horas. El intervalo de los mismos puede variar, de acuerdo a la evolución clínica del paciente: radiografía de tórax.
- Hemograma con diferencial, Conteo de leucocitos, Velocidad de sedimentación, Plaquetas (trombocitopenia asociada a severidad), Proteína C Reactiva (PCR), LDH, Creatinina, Triglicérido, Urea, Ácido Úrico, Transaminasas, ferritina. Glicemia Lámina periférica.
- PCR-TR en exudado, esputo, lavado BA, PCR-TR en sangre, según condición clínica del paciente.

- Complementarios específicos según corresponda (Gasometría, Ionograma, EKG, Ultrasonido, etc.).<sup>88</sup>

### **3.10.1. Biomarcadores de severidad.**

- Índice NLR mayor de 3. Signo precoz de hiperinflamación.
- Dímero D / volumen medio plaquetario.
- LDH, Ferritina, Proteína C Reactiva<sup>88</sup>

### **3.10.2. Factores pronósticos de evolución a la gravedad.**

Para optimizar la atención de los pacientes con COVID-19 y la asignación de recursos económicos y hospitalarios durante esta pandemia, se necesita la identificación de factores pronóstico, tanto clínicos como paraclínicos, que permitan la detección temprana de pacientes de alto riesgo y de los enfermos críticos.<sup>86,87</sup> La pronta identificación de estos casos permitiría un traslado oportuno a las UCI, con el objetivo de lograr una mayor supervivencia y un menor número de secuelas ocasionadas por las complicaciones desarrolladas en la evolución de la enfermedad.<sup>89,90</sup>

La creciente propagación mundial del SARS-CoV-2 trae consigo nuevos desafíos para la prevención y el control de la enfermedad en los niños.<sup>91</sup> Dentro de los factores que afectan la evolución del virus se encuentran las enfermedades subyacentes de cada individuo, las cuales pueden empeorar el pronóstico de la enfermedad.<sup>92</sup> La edad menor a 1 año y la presencia de comorbilidades por enfermedades crónicas sugieren un riesgo de presentación clínica más grave en los niños.<sup>90</sup>

El hemograma como parte de los exámenes básicos predictores de mortalidad y de avance de la enfermedad, encuentra que la presencia de linfopenia y un recuento de linfocitos < 1000 se ha asociado con enfermedad grave. El INL > 3 es el hallazgo más significativo que se relaciona con la presencia de enfermedad grave y tiene un valor predictivo significativo de mortalidad. Se han identificado otros parámetros de laboratorio que pueden ser predictores de progresión de la enfermedad, como son: leucocitosis, trombocitopenia,

aumento de valores de dímero D, procalcitonina, biomarcadores cardíacos, citocinas proinflamatorias y la ferritina.<sup>92</sup>

En los niños con afectación clínica grave hospitalizados en UCI, los hallazgos radiológicos más comunes fueron: consolidaciones parenquimatosas u opacidades en vidrio deslustrado, ambas multifocales uni o bilaterales.<sup>93, 94</sup>

Se hace necesario implementar herramientas para poder identificar aquellos pacientes que tienen mayores posibilidades de desarrollar una forma severa de la enfermedad. Para este propósito en el caso de los adultos, se recomienda además de los parámetros bioquímicos regirse por scores de severidad como son el CURV-65, el MULBSTA, Sequentil Organ Failure Assesment (SOFA).<sup>92</sup> El modelo de puntuación CALL (por sus siglas en inglés Comorbidity, Age, Lymphocyte y LDH) permite estratificar a los pacientes en 3 niveles de riesgo de evolución a formas graves de la enfermedad: bajo, medio y alto.<sup>95</sup> Estas escalas, complementándolas con los estudios bioquímicos ayudan a evaluar de manera más certera la predicción de severidad del paciente.<sup>95</sup>

Al considerar los elementos anteriormente descritos como predictores de evolución a la gravedad, se aplica una escala de estimación del riesgo a la progresión en la enfermedad COVID-19 en la edad pediátrica que incluyó 5 criterios: comorbilidades, sintomatología, el número absoluto de linfocitos, el índice de neutrófilo/ linfocitos y la radiografía simple de tórax. Esta nueva escala permite identificar de una forma sencilla y práctica a los niños con alto riesgo de progresión de la enfermedad y actuar de forma oportuna antes de la aparición de complicaciones.<sup>96,97</sup>

### **3.10.3. Secuelas o complicaciones de la infección por SARS-CoV-2.**

Sobre los niños ha habido más repercusión en la literatura médica y en los medios de comunicación generales sobre las complicaciones inflamatorias sistémicas. Se han publicado agrupaciones de casos pediátricos de un síndrome inflamatorio grave multisistémico con características similares a la enfermedad de Kawasaki (EK) o el síndrome del shock tóxico. Tanto los CDC de EE. UU como la OMS elaboraron a mediados de mayo documentos breves

en los que se reflejaban criterios diagnósticos que pretendían definir mejor este síndrome y unificar la recogida de información sobre el mismo en el mundo.<sup>80, 81</sup>

Se ha especulado con una posible reacción inmune exagerada frente a la infección por este virus, pero la relación causal y la fisiopatología aún no están claramente demostradas. A pesar de esta incertidumbre, en el momento actual se considera una posible complicación grave de la COVID-19 en niños y adolescentes.<sup>82,83</sup>

La fiebre, apareció en el 81 % de los pacientes. Dentro del resto de sintomatología, lo más habitual fue la presencia de afectación gastrointestinal (64%: cinco estudios; 583 de 942 pacientes), vómitos (62%: cuatro estudios; 414/668) o diarrea (53,5%: cuatro estudios; 365/665). En tres estudios se describe la frecuencia de síntomas respiratorios en general (48,1%; 173/360). En cuanto a síntomas respiratorios más específicos, la disnea o dificultad respiratoria apareció en un 25,9% de los pacientes (dos estudios; 159/615) y la tos en el 29,3% (cuatro estudios; 197/673).<sup>80 - 83</sup>

La afectación cardíaca se manifestó además en parámetros analíticos y ecocardiográficos, con un 25,8% de los pacientes diagnosticados de miocarditis (176/683), un 35,5% (299/843) con disfunción del ventrículo izquierdo, 21,1% (209/989) con alteraciones coronarias en forma de dilatación o aneurisma.<sup>79</sup> En un 22,4% (225/1006) existió derrame pericárdico o pleural discreto.<sup>83</sup> Las troponinas estaban elevadas en el 49,2% (418/849) y el péptido natriurético cerebral (proBNP) en el 57% (491/862).<sup>82</sup>

El riesgo de ingreso en la UCI se ha valorado con análisis multivaridos. Santiago García B y cols, en una cohorte retrospectiva europea (N= 582) describen como factores de riesgo la edad menor de un mes (ORa: 5,06 [IC 95: 1,72 – 14,87]), el sexo masculino (ORa: 2,12 [IC 95: 1,06 – 4,21]), la patología médica previa (ORa: 3,27 [IC 95: 1,67 – 6,42]) y la presencia de datos de infección del tracto respiratorio inferior en la clínica de presentación (ORa: 10,46 [IC 95: 5,16 – 21,23]).<sup>69</sup>

En la cohorte de Holden<sup>81</sup>, encuentran asociación entre ingreso en la UCI y edad menor de un mes (ORa: 3,21 [IC 95: 1,36 – 7,66]) o entre 10 y 14 años (ORa: 3,23 [IC 95: 1,55 –

6,99]) y la raza negra (ORa: 2,82 [IC 95: 1,41 - 5,57]). No encontraron mayor riesgo en relación con el género o la presencia de comorbilidades.<sup>78</sup>

En una cohorte retrospectiva de Leoz<sup>80</sup>, de 456 niños, ingresaron 66 niños sintomáticos (14,5%). De ellos, 11 (16,7%) requirieron ingreso en la UCI, aunque la validez externa puede verse comprometida por el perfil de pacientes de la muestra: 35% tenían alguna comorbilidad, muchos de ellos más de una, sin contar la obesidad que estaba presente en el 45,5% de los ingresados; con un 16,7% de pacientes con obesidad mórbida.<sup>77</sup>

Litvinov N y cols encuentran como factores de riesgo de ingreso en la UCI padecer apnea obstructiva de sueño (OR: 4,7 [IC 95: 1,0 – 20,8]) y tener un aumento de la proteína C reactiva (OR: 1,22 [IC 95: 1,03 – 1,43]). Se estimó que por cada aumento de una unidad en la proteína C reactiva la probabilidad de ingreso en la UCI aumentaba en 1,2.<sup>76</sup> Se asociaron diversos factores de riesgo a la necesidad de soporte respiratorio en el análisis multivariado: la edad menor de 3 meses (ORa: 4,6 [IC 95: 1,4 – 14,6]), algunas comorbilidades como el asma (ORa: 3,1 [IC 95: 1,4 – 6,9]) o las enfermedades gastrointestinales (ORa: 3,96 [IC 1,7 – 9,0]) y determinados síntomas: fiebre (ORa: 5,3 [IC 95: 2,2 a 12,5]) dificultad respiratoria (ORa: 15,7 [IC 95: 6,4 a 38,5]) y dolor abdominal (ORa: 3,9 [IC 95 1,4 a 11,1]).<sup>76</sup>

En torno a 9 de cada 100 niños ingresados por COVID-19 precisan ingreso en cuidados intensivos por alguna complicación y de ellos, algo menos de un tercio necesitan ventilación mecánica invasiva o drogas vasoactivas.<sup>74</sup> Una de las complicaciones más estudiadas en pediatría ha sido SIM-PedS, que es un cuadro clínico similar a la EK, aunque cursa en general con mayor componente de sintomatología digestiva y de hipotensión o shock (en relación con miocarditis y disfunción ventricular).<sup>73</sup> Se ha descrito en el 11-12% de los pacientes ingresados y en el 34% de los ingresados en la UCI.<sup>83</sup> El SDRA aparece en 7 de cada 100 niños ingresados por COVID-19 y en el 28% de los ingresados en UCI.<sup>76</sup>

## **CAPÍTULO IV. MATERIAL Y MÉTODO**

### **4.1- Aspectos generales del estudio.**

Se realizó un estudio observacional descriptivo de corte longitudinal prospectivo en el Hospital Pediátrico "José Ramón Martínez", de enero a diciembre de 2021.

### **4.2-Definición del universo, población de estudio y muestra:**

a- Universo: Todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 hospitalizados en el Hospital Pediátrico "José Ramón Martínez", de enero a diciembre de 2021.

b- Muestra: Todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 demostrada por PCR-RT en muestras nasofaríngeas hospitalizados en el Hospital Pediátrico "José Ramón Martínez" que cumplan con todos los criterios de inclusión.

#### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes pediátricos positivos al SARS-CoV-2, hospitalizado en el Hospital Pediátrico "José Ramón Martínez" en el período de estudio referido.
- Consentimiento familiar aprobado.

#### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes con datos incompletos en su historia clínica.
- No aprobación del consentimiento informado por la familia.

#### **Criterios de salida**

- Abandono de la investigación.

### **4.3-Procedimientos y técnicas.**

Se revisaron las historias clínicas para extraer los datos epidemiológicos, clínicos, de laboratorio de todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 hospitalizados en el Hospital Pediátrico "José Ramón Martínez". Los pacientes fueron seguidos durante el ingreso hospitalario y egresados cuando cumplían los siguientes criterios: a) resolución clínica b) aclaramiento del ARN viral en vías respiratorias altas al momento del egreso, demostrado por resultado negativo de PCR-RT de muestras nasofaríngeas. Los casos fueron clasificados en dos grupos A y B según la presencia o no de síntomas relacionados con la enfermedad.

#### Grupo A

Asintomáticos (A): pacientes que al momento del ingreso y durante la hospitalización no presentaron síntoma alguno (fiebre, escalofríos, tos, estornudos, obstrucción nasal, molestias faríngeas, odinofagia, cefalea, artromialgias, disnea, diarrea, vómitos, astenia, alteraciones del gusto y del olfato).

Sintomáticos (B): pacientes con alguno de los síntomas anteriores presentes al momento del ingreso o durante su hospitalización.

Los grupos fueron comparados en cuanto a edad, sexo, valoración nutricional, comorbilidades, hallazgos imagenológicos, variables de laboratorio clínico seleccionadas durante la hospitalización y resultado de PCR-RT negativo. Los datos fueron obtenidos de las historias clínicas de los pacientes. La información fue recogida en un modelo diseñado para la investigación (Anexo 1) e introducidos luego a una base de datos del paquete estadístico SSPS (versión 21), para su procesamiento y análisis.

### **4.4-Analisis estadístico.**

Las variables categóricas fueron expresadas en números absolutos y porcentajes. Se crearon tablas de contingencia y se compararon las proporciones por medio de la prueba de  $X^2$  o la prueba F (Fisher) cuando algunas de las celdas tenían con valor inferior de 5. Las variables numéricas se presentaron a través de la media y la desviación estándar (DE), así como por

los rangos mínimos y máximos. Se utilizó la prueba t para grupos independientes, cuando los datos tenían una distribución normal y la prueba no paramétrica U-Mann-Whitney cuando los datos no cumplían con la misma. Se consideró como significativo un valor de  $p < 0,05$ . Para evaluar la magnitud de la asociación entre las variables estudiadas y la probabilidad de presentar infección por SARS-CoV-2 se calculó la razón de productos cruzados (Odds ratio(OR)) e intervalos de confianza con un 95% de confiabilidad. Se consideró como factores asociados aquellos en los cuales el valor del OR calculado sea  $>1$  y el intervalo de confianza no incluya el valor 1.

#### **4.5-Consideraciones éticas.**

Este trabajo de Tesis para optar por Título de Master en Infectología y Enfermedades Tropicales contó con la previa aprobación de la Comisión Científica Especializada del Centro Hospitalario y del Comité de Ética del Hospital Pediátrico "José Ramón Martínez". La autora del estudio, siguió la declaración de Helsinki de 1964 adaptada a su última enmienda de 2013. El estudio y seguimiento de los pacientes estuvo regido por el Protocolo de Actuación Nacional para la COVID-19 del MINSAP, vigente en este momento.

Para completar los datos necesarios se confeccionó un modelo de recogida de la información apoyada en la revisión documental (historias clínicas, libros de registros, etc.) que se encuentran en el departamento de registros médicos y estadísticas. Por otra parte, toda la información y los resultados de esta investigación se mantuvieron bajo estricta confidencialidad (tanto para el estudio como lo referente a la información personal de los pacientes). (Anexo 2)

La presente investigación no constituyó riesgo alguno para los casos y los beneficios obtenidos. Se ha justificado su realización bajo un contexto bioético. No declarándose conflictos de intereses.

#### 4.6-Operacionalización de variables

Variable	Clasificación	Escala	Descripción	Indicador
<b>Edad</b>	Cuantitativa discreta	Edad en años cumplidos después de la etapa neonatal	Menor de 1 año 1 a 4 años 5 a 9 años 10 a 14 años 15 a 18 años	Frecuencia, porcentaje, media, desviación estándar, mínimo y máximo
<b>Sexo</b>	Cualitativa dicotómica	Según sexo biológico	Masculino Femenino	Frecuencia y porcentaje
<b>Valoración nutricional</b>	Cualitativa nominal politómica	Según tablas de valoración nutricional peso/talla. Establecido por percentiles.	<3 percentil -Desnutrido 3<10 percentil- Delgado 10<90percentil Normopeso 90-97percentil -Sobrepeso >97 Obeso	Frecuencia y porcentaje
<b>Síntomas</b>	Cualitativa nominal dicotómica	Según grupo de manifestaciones clínicas al ingreso en la historia clínica.	Sintomático Asintomático	Frecuencia y porcentaje
<b>Antecedentes Patológicos Personales</b>	Cualitativa nominal politómica	Determinada por la presencia o no enfermedades crónicas según historia clínica.	Asma bronquial- Alergia Cardiopatía-Epilepsia Trombopatía Diabetes Mellitus	Frecuencia y porcentaje.
<b>Radiografía simple de tórax</b>	Cualitativa nominal dicotómica	Según la descripción del informe de las radiografías simples de tórax	Positiva Negativa	Frecuencia y porcentaje
<b>Alteraciones de la hemoglobina</b>	Cuantitativa continua	Anemia Hemoglobina normal Poliglobulia	Hemoglobina <11g/l Hemoglobina 11-14g/l Hemoglobina > 14g/l	Media y desviación estándar
<b>Alteraciones del hematocrito</b>	Cuantitativa continua	Bajo Normal Alto	Recién nacido: 45% a 61% Lactante: 32% a 42% General:30-44% según su edad	Media y desviación estándar
<b>Alteraciones de la velocidad de sedimentación globular</b>	Cuantitativa continua	VSG normal VSG acelerada, cuando sus valores superan el límite normal establecido	VSG hasta 20 mm/h	Media y desviación estándar
<b>Alteraciones de los linfocitos</b>	Cuantitativa continua	Bajo Normal Alto	Linfocitos < 3 000/ $\mu$ L Linfocitos 3 000-9 500/ $\mu$ L Linfocitos > 9 500/ $\mu$ L	Media y desviación estándar
<b>Alteraciones de los polimorfos o segmentados</b>	Cuantitativa continua	Bajo Normal Alto	Segmentados < 150 x10 <sup>9</sup> /l Segmentados 150-400 x10 <sup>9</sup> /l Segmentados 400 x10 <sup>9</sup> /l	Media y desviación estándar
<b>Alteraciones de los leucocitos en sangre periférica</b>	Cuantitativa continua	Leucopenia Leucocitos normales Leucocitosis	Leucocitos <5x10 <sup>9</sup> /l Leucocitos 5-10 x10 <sup>9</sup> /l Leucocitos >10x10 <sup>9</sup> /l	Media y desviación estándar
<b>Alteraciones de los monocitos</b>	Cuantitativa continua	Bajo Normal Alto	Monocitos < 50 U/ $\mu$ L Monocitos 50-1 000 U/ $\mu$ L Monocitos > 1 000 U/ $\mu$ L	Media y desviación estándar
<b>Alteraciones de los eosinófilos</b>	Cuantitativa continua	Bajo Normal Alto	Eosinófilos < 350/ $\mu$ L Eosinófilos 350-700/ $\mu$ L Eosinófilos > 700/ $\mu$ L	Media y desviación estándar

## CAPÍTULO V. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio referido fueron hospitalizados 325 pacientes con el diagnóstico de COVID-19. La tabla 1 muestra la distribución de los pacientes teniendo en cuenta la presencia o no de síntomas, quedando conformados dos grupos, grupo A asintomático 190 pacientes (58,5%) y el grupo B sintomáticos 135 pacientes (41,5%). Se constató predominio discreto de los pacientes asintomáticos, sin diferencia estadística  $p = 0,618$ .

Tabla 1. Distribución de la muestra según la presencia o no de síntomas Hospital Pediátrico "José Ramón Martínez", enero-diciembre 2021.

Grupo de estudio	Presencia de síntomas	N (%)	Valor de P
Grupo A	Asintomáticos	190(58,5%)	0,618
Grupo B	Sintomáticos	135(41,5%)	
Total		325(100%)	

Fuente: Historia clínica.

En la tabla 2 se muestra la distribución de cada grupo según sexo. En el grupo A predominaron discretamente los hombres (51,1%), en el grupo B las mujeres (54,8%). Con respecto al sexo la investigación no arrojó diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $p = 0,297$ ).

Tabla 2. Distribución de la muestra según sexo y clasificación de la enfermedad, Hospital Pediátrico "José Ramón Martínez", enero- diciembre 2021.

Sexo	Grupo A Asintomático N=190 N (%)	Grupo B Sintomático N=135 N (%)	Total N (%)	OR (IC95%)	Valor de p
Masculino	97 (51,1)	61 (45,2)	158 (48,6)	0,79 (0,51-1,23)	0,297
Femenino	93 (48,9)	74 (54,8)	167 (51,4)		

Fuente: Historia clínica

Al efectuar el análisis de la edad, la mayor cantidad de pacientes se encontró en el grupo de edades entre 10-14 años, 104 pacientes (32,0%). Se destaca un ligero predominio de los pacientes de 5-9 años 70 (36,8%) en el grupo A. El intervalo de edad que predominó en el grupo B fue el de 10-14 años con 43 casos (31,9%). Es válido mencionar que, de los cinco intervalos de edades analizados, en tres existieron diferencias altamente significativas. En el grupo de los menores de 1 año se obtuvo un OR alto (15,12) (Tabla. 3)

Tabla 3. Distribución de la muestra por intervalo de edad según grupo de estudio, Hospital Pediátrico "José Ramón Martínez", enero- diciembre 2021.

<b>Intervalo de Edad (años)</b>	<b>Grupo A Asintomático N=190 N (%)</b>	<b>Grupo B Sintomático N=135 N (%)</b>	<b>Total</b>	<b>OR (IC95)</b>	<b>Valor de p</b>
< 1	1 (0,6)	10 (7,4)	11 (3,4)	15,12 (1,91-119,6)	0,002
1-4	49 (25,8)	34 (25,2)	83 (25,5)	0,97 (0,58-1,61)	0,902
5-9	70 (36,8)	27 (20,0)	97 (29,9)	0,43 (0,26-0,72)	0,002
10-14	61 (32,1)	43 (31,9)	104 (32,0)	0,99 (0,62-1,58)	0,962
15-18	9 (4,7)	21 (15,5)	30 (9,2)	3,70 (1,64-8,37)	0,001

Fuente: Historia clínica

La tabla 4 constató predominio mayoritario de los casos eutrófico 257 pacientes (79,1%), con una menor frecuencia la desnutrición proteico energética (DPE) y delgados con 3,4% y 2,2%, respectivamente. No existieron diferencias estadísticamente significativas solo en el grupo del estado nutricional delgado. Se destaca los valores de OR en las condiciones de DPE y sobrepeso con 6,71 y 6,64, respectivamente.

Tabla 4. Distribución de la muestra según condición nutricional en cada grupo analizado, Hospital Pediátrico "José Ramón Martínez", enero- diciembre 2021.

<b>Condición nutricional</b>	<b>Grupo A Asintomático N=190 N (%)</b>	<b>Grupo B Sintomático N=135 N (%)</b>	<b>Total</b>	<b>OR (IC95%)</b>	<b>Valor de p</b>
DPE	2 (1,1)	9 (6,7)	11 (3,4)	6,71 (1,43-31,60)	0,0095
Delgado	3 (1,6)	4 (3,0)	7 (2,2)	1,90 (0,42-8,65)	0,4551
Eutrófico	160 (84,2)	97 (51,1)	257 (79,1)	0,48 (0,28-0,82)	0,0070
Sobrepeso	3 (1,6)	13 (9,6)	16 (4,9)	6,64 (1,85-23,79)	0,0013
Obeso	9 (4,7)	25 (19,0)	34 (10,5)	4,57 (2,06-10,15)	0,0001

Fuente: Historia clínica

En el análisis de los grupos según comorbilidades, la investigación arrojó la presencia de las mismas en 27 pacientes del grupo A (14,2%) y 57 del grupo B (42,2%) con un OR de 4,41 y diferencias estadísticas altamente significativas. El asma bronquial predominó en ambos grupos, 6,8% en el grupo A y 17,8% para el grupo B. Se describieron pocos casos de hipertiroidismo y sicklemia en ambos grupos analizados. (Tabla 5). Existieron diferencias estadísticamente significativas para las comorbilidades asma bronquial, alergia, epilepsia y trombopatía. (Tabla 5)

Tabla 5. Distribución de las comorbilidades en cada grupo analizado, Hospital Pediátrico "José Ramón Martínez", enero- diciembre 2021.

Comorbilidades	Grupo A Asintomático N=190		Grupo B Sintomático n=135		OR (IC)	P
	No	%	No	%		
Asma Bronquial	13	6,8	24	17,8	2,94 (1,44-6,02)	0,0040
Alergia	9	4,7	16	11,9	2,70 (1,16-6,32)	0,0307
CIV	0	0	2	1,5	-	0,1718
Diabetes Mellitus	0	0	2	1,5	-	0,1718
Epilepsia	3	1,6	9	6,7	4,45 (1,18-16,77)	0,0321
Hipotiroidismo	1	0,5	0	0	-	-
Sickleimia	1	0,5	0	0	-	-
Trombopatía	0	0	4	3,0	-	0,0290
Total	27	14,2	57	42,2	4,41 (0,39-40,72)	0,0000

Fuente: Historia clínica

Leyenda: CIV-Comunicación Interventricular

La tabla 6 mostró los hallazgos imagenológicos realizados en ambos grupos analizados, con predominio de las radiografías de tórax normales (grupo A 87,8% vs grupo B 53,3%). Es válido mencionar que a 149 pacientes no se les realizó radiografía de tórax en el grupo A debido a la ausencia de síntomas de la enfermedad. El infiltrado intersticial bilateral fue el segundo hallazgo con mayor porcentaje en el grupo B. Solo las radiografías normales mostraron diferencias estadísticas altamente significativas.

Tabla 6. Distribución de los hallazgos imagenológicos realizados en cada grupo analizado, Hospital Pediátrico "José Ramón Martínez", enero- diciembre 2021.

Hallazgos imagenológicos	Grupo A Asintomático N=190		Grupo B Sintomáticos N=135		OR (IC)	P
	No	%	No	%		
Normal	36	87,8	72	53,3	0,16 (0,06-0,43)	0,0000
Infiltrado intersticial bilateral	5	12,2	21	15,6	1,33 (0,47-3,77)	0,8021
Condensación inflamatoria localizada	0	0	5	3,7	-	0,5917
Opacidad inflamatoria de dos o más lóbulos	0	0	2	1,5	-	0,4728
No realizado	149	78,4	35	25,9	-	-

Fuente: Historia Clínica

El análisis de los valores y alteraciones de laboratorio en cada grupo analizado arrojó que, de las seis variables analizadas, solo el valor de monocitos resultó con diferencias estadísticamente significativas. Tabla 7

Tabla 7. Valores y alteraciones de laboratorio en cada grupo analizado, Hospital Pediátrico "José Ramón Martínez", enero- diciembre 2021.

<b>Variables</b>	<b>Estadísticos /categorías</b>	<b>Grupo A Asintomáticos N=190</b>	<b>Grupo B Sintomáticos N=135</b>	<b>P</b>
Valor de hemoglobina	Media	13,14	13,12	0,7894
	DE	0,79	0,93	
	Min-Max	11,0-14,9	11,0-14,8	
Valor de hematocrito	Media	0,39	0,39	1,0000
	DE	0,02	0,03	
	Min-Max	0,33-0,48	0,33-0,44	
Valor de velocidad de eritrosedimentación	Media	6,05	6,74	0,0547
	DE	2,83	3,40	
	Min-Max	2,0-15,0	2,0-20,0	
Valor de linfocitos	Media	5,8	6,09	0,1018
	DE	1,54	1,59	
	Min-Max	3,0-9,8	3,0-9,8	
Valor de polimorfos o segmentados	Media	0,31	0,32	0,4025
	DE	0,1	0,11	
	Min-Max	0,09-0,53	0,07-0,67	
Valor de Leucocitos	Media	0,59	0,61	0,0947
	DE	0,10	0,11	
	Min-Max	0,30-0,80	0,31-0,88	
Valor de monocitos	Media	0,7	0,06	<b>0,0105</b>
	DE	0,04	0,03	
	Min-Max	0,01-0,24	0,01-0,14	
Valor de eosinófilos	Media	0,05	0,04	0,0767
	DE	0,05	0,05	
	Min-Max	0,01-0,28	0,01-0,28	

Fuente: Historia clínica

## CAPÍTULO VI. DISCUSIÓN

La pandemia de COVID 19 ha ocasionado más de 25 millones de casos en el mundo. Se describe que los pacientes con infección por SARS-CoV-2 presentan un síndrome clínico variable por lo que se ha hecho complejo el control de la pandemia. Esto genera limitaciones importantes en el mundo lo cual está asociado a la ausencia de tratamiento específico de la enfermedad. Por tanto se demuestra la necesidad del estudio de estos pacientes en aras de caracterizarlos y de esta forma mejorar la calidad de vida de los individuos.

En el actual estudio el mayor porcentaje de enfermos fue representados por pacientes asintomáticos 190 (58,5%) y los restantes 135 (41,5%) fueron sintomáticos. Estos resultados coinciden con los encontrados por Hernández<sup>7</sup>, quien reporta que del total de casos notificados como positivos a la COVID-19 en Cuba, la mayoría corresponden a la edad pediátrica, y son mayoritariamente asintomáticos. De la misma manera, Calvo y cols<sup>84</sup> en estudio realizado sobre la actualización de la situación epidemiológica de la infección por SARS-CoV-2 en España también reporta un predominio de los casos asintomáticos. De igual forma en Japón, Briefing<sup>86</sup> comunica haber encontrado esta condición en niños. El número de casos en pediatría se incrementó en cada jornada,<sup>87</sup> siendo la mayor parte de ellos leves o asintomáticos.<sup>88,89</sup> La investigación realizada por la Universidad de Padua y el Imperial College de Londres<sup>90</sup> en el poblado italiano de Vò, muestra que el 40% de la población analizada no tenía síntomas. Sin embargo, diferentes estudios realizados en el oriente de nuestro país difieren de nuestros resultados, pues describen predominio de pacientes sintomáticos (80%).<sup>91</sup> Una posible explicación al respecto es el análisis de la muestra (edad del niño, institución donde fue atendido, momento de inicio de la enfermedad, etc) y el tiempo de la pandemia, lo cual está directamente relacionado con cepas más virulentas.<sup>1,3,19</sup>

En lo que respecta al comportamiento del sexo, el sexo masculino fue el de mayor representación en el grupo asintomático con 97 (51,1%) y 74 (54,8%) correspondió al sexo femenino de los pacientes sintomáticos. Estudios realizados en Colombia arrojaron que el 50,8% de los casos positivos COVID-19 correspondieron al sexo masculino<sup>92</sup>, lo cual se encuentra en correspondencia con nuestros resultados. Otro estudio realizado en Cuba por Cabrera<sup>93</sup>, muestra que de los 77 pacientes confirmados con COVID-19 en las salas de

pediatría del hospital “Dr. Luis Díaz Soto”; existió un mayor un número de pacientes del sexo femenino 42 (54, 5%). Y por otra parte Olmos <sup>94</sup> señala que de los menores de edad infectados por COVID-19 en Chile, el sexo femenino resulto el más afectado con (58,5%) resultados que discrepan de nuestro estudio. Atribuimos como factor predisponente a los resultados obtenidos en el presente estudio a la presencia de genes que codifican para la síntesis de inmunoglobulinas localizados en los cromosomas X, esto explica por qué el sexo masculino constituye un factor de riesgo para las infecciones en sentido general, especialmente, las que comprometen al sistema respiratorio. <sup>60</sup>

En la presente investigación se puede apreciar que la mayor cantidad de casos fueron reportados en la adolescencia, lo que muestra una vulnerabilidad en las medidas de protección a estas edades, por la complejidad de esta etapa de la vida. En la presente investigación, según el grupo etáreo, la mayor representación fue de 10 a 14 años con 104 (32%) pacientes seguido del grupo de 5 a 9 años. Lo que coincide con una investigación realizada en Holguín por Leyva <sup>95</sup>, que identifica al grupo más frecuente de 10 a 14 años con 44 pacientes (38,36%). No obstante, difiere del segundo dato de la actual investigación, ya que en orden de frecuencia le continuó el grupo de 15 a 18 años con 38 casos (33,0%). De igual forma en un estudio realizado en el Hospital Pediátrico San Miguel del Padrón<sup>16</sup>, se muestra resultados similares ya que el mayor número de casos tenían 10 años o más, con promedios similares en la adolescencia temprana y tardía. Otros autores como por Cabrera <sup>93</sup>, muestra que de 77 pacientes confirmados con COVID-19 en las salas de pediatría del hospital “Dr. Luis Díaz Soto”; los adolescentes fueron los de mayor representación con 40 casos (51,8%).

Un estudio sobre pacientes pediátricos infectados por SARS-CoV-2 en Santiago de Cuba <sup>96</sup>, encontró un predominio del grupo de edad entre 6 y 10 años (40%). De la misma manera, coincide con los encontrados en Pinar del Río por Paz<sup>17</sup>, siendo el grupo de edad más representado el de 7 a 12 años. Un comportamiento bien próximo a nuestros resultados son los descritos en China<sup>97</sup>, con el grupo etáreo más frecuente de 11 a 15 años con 180 niños, encontrando como segundo grupo más frecuente el de 6 a 10 años.

Por otra parte los resultados que expone la investigación realizada por López <sup>43</sup> referente a la distribución por grupo de edades acerca de niños cubanos con infección por SARS-CoV-2, hubo un predominio del grupo de 15-18 años con 58 casos para un 31,7%, seguido del grupo de 10-14 años con 48 casos para un 26,2%, al igual que los correspondientes realizados en Villa Clara,<sup>102</sup> donde la muestra de un total de 43 niños positivos a la COVID-19 prevaleció el grupo de edad de mayores de 15 años (41,8%). Olmos <sup>103</sup>es otro de los autores que señala que de los 478 menores de edad infectados por COVID-19 en Chile, el grupo de mayor frecuencia es el de 15 a 19 años con 207 casos (43,30%). Estos resultados discrepan de los resultados del presente estudio y guarda relación con la distribución socio demográfica poblacional y a su vez su distribución según grupo etáreo al que pertenezca, y en nuestro caso en particular a las estrategias de organización en el sistema de salud durante este periodo de tiempo para garantizar 100% de cobertura de atención médica a todos los pacientes con un apéndice extra hospitalario en otra institución (Escuela Militar Interarmas Antonio Maceo).

En lo que respecta a la condición nutricional del paciente hubo un predominio en nuestra investigación de pacientes eutróficos 257(79,1%). Al estudiar las enfermedades previas en pacientes con COVID-19, Díaz Colina<sup>16</sup> expone similares resultados, identificando el predominio de pacientes eutróficos y con menor incidencia e igual comportamiento la obesidad y la desnutrición. De las cinco condiciones analizadas en el presente estudio, en cuatro de ellas existieron diferentes estadísticamente significativas entre ambos grupos. Dichos resultados evidencian la importancia de monitorear la enfermedad y conocer el status inicial de la nutrición, de esa manera se evitará la posible complicación de los niños. La inmensa mayoría de los artículos describe la arista de esta relación atendiendo a la situación económica y social de los niños con la pandemia y no el efecto del virus sobre estas condiciones. Por esa razón, resulta difícil realizar comparaciones, por lo cual este estudio evidencia la importancia de desarrollar estudios como el actual que contribuyan a un aumento de la calidad de vida del niño. Se describe que el sobrepeso y obesidad infantil se han asociado a una amplia gama de complicaciones graves para la salud, como la hipertensión y la sensibilidad insulínica en edad temprana. Además, se relaciona la baja condición física de los niños con un mayor riesgo de tener enfermedades cardiovasculares.<sup>19</sup>

En las comorbilidades de los pacientes estudiados sobresale el asma bronquial en ambos grupos asintomáticos (6,8%) y sintomáticos (17,8%), con mayor incidencia en este último, seguido por la alergia como otra morbilidad. Estos resultados coinciden con lo expuesto por Cabrera <sup>93</sup> quien describe en su estudio que el 70,2% de los pacientes no presentan historia previa de enfermedades y de las comorbilidades identificadas la más frecuente es el asma bronquial en 10 niños (13,0%), otras entidades descritas como antecedentes son rinitis alérgica en 5 pacientes (6,5%), sibilancia recurrente en 4 niños (5,2%) y en el resto de los casos (anemia de células falciformes, linfoma de Hodking, epilepsia y gastritis crónica). Al estudiar las enfermedades previas en pacientes con COVID-19, Díaz Colina<sup>16</sup> expone similares resultados, identifica el antecedente de asma bronquial en 16,7% de los casos como la comorbilidad más frecuente; encuentra además otras enfermedades en la muestra como anemia ligera (13,9%) y enfermedad nutricional (5,6%) con igual número de casos para la obesidad (2,8 %) y la desnutrición (2,8 %). Los resultados de la presente investigación concuerdan con los descritos por Rodríguez <sup>91</sup>. En la mayoría de los grupos etarios de su muestra el predominio es el no presentar antecedentes patológicos personales en más de 97%, aunque en el grupo de mayores de 15 años se destaca el asma bronquial (16%) y la hipertensión arterial (11%). Paz <sup>17</sup> describe el asma bronquial como la comorbilidad que mayor frecuencia de presentación con un 20 %, por lo que enuncia datos similares a los aportados en nuestra investigación en referencia a los antecedentes patológicos personales de los pacientes infectados por SARS-CoV-2. Resulta importante la atención de los niños asmáticos porque, además de ya tener esa enfermedad, unido a la COVID-19 pueden presentarse complicaciones mayores hasta llegar a cuadros graves.

En la actualidad, se reconoce la asociación entre formas graves de la COVID-19 y la presencia de enfermedades crónicas. Las patologías consideradas como riesgo por la Academia Española de Pediatría son: inmunodeficiencias primarias, trasplante de órgano sólido o progenitores hematopoyéticos, tratamiento con quimioterapia o inmunosupresores, infección por VIH con carga viral detectable, cardiopatías con repercusión hemodinámica, fibrosis quística, displasia broncopulmonar, pacientes con oxigenoterapia o ventilación mecánica domiciliaria, asma bronquial, drepanocitosis, diabetes tipo 1 con mal control metabólico, malnutrición severa, intestino corto, encefalopatías graves, miopatías y errores congénitos del metabolismo.<sup>17</sup> Aun cuando la

Academia Española de Pediatría cite disimiles morbilidades en nuestro estudio se citan las siguientes: asma bronquial, alergia, cardiopatía, diabetes mellitus, epilepsia, hipotiroidismo, sicklemlia y trombopatía. Relacionado a los antecedentes patológicos personales predominaron niños sanos y de las enfermedades que se identificaron al interrogatorio. Las comorbilidades de los pacientes de esta serie no modificaron la evolución natural de la enfermedad.

La descripción de los hallazgos imagenológicos de las radiografías de tórax en pacientes asintomáticos y sintomáticos, denotan un 87,8% y 53,3% de negatividad correspondientemente, encontrando como segundo grupo con mayor porcentaje el infiltrado intersticial bilateral 15,6% en los pacientes sintomáticos. López González<sup>98</sup> encuentra datos similares a los nuestros pues solo 16 (8,7%) de los 183 pacientes estudiados presentan alteraciones pleuropulmonares en la radiografía simple de tórax. Díaz Colina<sup>16</sup> coincide con nuestros resultados, ya que describe como alteración radiológica más frecuente infiltrados intersticiales periféricos en el 8,3% de los niños. Los hallazgos radiológicos descritos por la Sociedad Española también documentan que los niños pueden tener radiografía de tórax normal, o presentar infiltrados periféricos intersticiales. En el presente artículo, predominó la radiografía de tórax normal; y en aquellos que tuvieron afectación pulmonar se detectaron hallazgos similares a los descritos por los expertos españoles.

Paz<sup>17</sup> difiere de nuestro estudio, ya que encuentra que es más frecuente la presencia de alteraciones pleuropulmonares en la radiografía simple de tórax, al determinar que en el 80% de los casos estudiados existían lesiones radiológicas. Aguirre Pascual<sup>18</sup> no coincide con los hallazgos de nuestra serie de casos, ya que encuentra en su estudio que el 73,2% de los niños estudiados presenta algún tipo de alteración en la radiografía de tórax. Una posible explicación a estas diferencias pueden ser los antecedentes patológicos de los niños y la posibilidad de la acción más potente del virus sobre estos niños, lo que permitiría una imagen radiológica más atenuada. De la misma manera, sería importante precisar la cepa del virus en cada estudio lo cual pudiera influir en las manifestaciones radiológicas.

El valor medio de hemoglobina, hematocrito, velocidad de eritrosedimentación, linfocitos, polimorfos o segmentados y de leucocitos en los pacientes con COVID-19 sintomático, no fue superior al del grupo con asintomático, este resultado difiere con los obtenidos en un grupo significativo de estudios donde el elevado recuento leucocitario en pacientes sintomático podría deberse a coinfecciones bacterianas. Estos resultados coinciden con los del estudio realizado por Karthabil,<sup>99</sup> que observaron que el recuento de leucocitos suele ser normal en los pacientes con COVID-19, excepto en los pacientes con COVID-19 grave, que presentaban niveles superiores. Así mismo, los pacientes con COVID-19 grave mostraban niveles inferiores de linfocitos, e incluso linfopenia, lo que coincide con los resultados de otros estudios.<sup>100-102</sup>). Este fenómeno lo explicaron Yang<sup>103</sup> y Qin<sup>102</sup> que documentaron en los pacientes con COVID-19 grave existe una disminución en los niveles de linfocitos T reguladores y en el porcentaje de células T de memoria, así como porcentajes elevados de linfocitos T *naive*. Estos hallazgos indican una disfunción en la respuesta inflamatoria, que era más acusada en los pacientes graves, lo que aumentaba la gravedad del fallo orgánico.

El estudio llevado a cabo por Yang<sup>103</sup> y por Gustine<sup>104</sup> revelaba que el SARS-CoV-2 puede infectar directamente a los linfocitos y macrófagos. La autopsia de los pacientes con COVID-19 con linfopenia revelaba una elevada muerte celular de linfocitos y macrófagos en los ganglios linfáticos y esplénicos. Esto puede ser debido a que los macrófagos activados expresan citocinas inflamatorias, lo que induce la necrosis y apoptosis de los linfocitos. Yang<sup>103</sup> explicaron que el elevado recuento de neutrófilos en los casos graves de COVID-19, se debe a que las alteraciones en los linfocitos facilitan el desarrollo de infecciones bacterianas, lo que provoca la activación y el reclutamiento de neutrófilos en el torrente sanguíneo. Karthabil<sup>99</sup> y Liu<sup>100</sup> identificaron el recuento de neutrófilos como un factor predictivo de gravedad de la enfermedad.

La relación neutrófilo-linfocito (RNL) combina la neutrofilia y la linfopenia, por lo que predice con mayor precisión la inflamación sistémica. Dado que se trata de una relación, se ve afectada en menor medida por factores preanalíticos, y se puede obtener fácilmente mediante una analítica ordinaria. La RNL se asocia con varias enfermedades inflamatorias, como la tiroiditis, colitis ulcerosa, diabetes mellitus no controlada, enfermedad del intestino irritable y, más recientemente, la infección por COVID-19.<sup>105</sup>.

Los casos sintomáticos presentaron niveles superiores de monocitos, esto contradice los resultados del estudio de Yang<sup>103</sup> y Khartabil,<sup>99</sup> que reportaron niveles inferiores de monocitos en los casos graves, ya que la activación de monocitos puede inducir la liberación de citocinas inflamatorias, que agravan el daño en el tejido pulmonar y en otros tejidos. Esta contradicción evidente en nuestro estudio es justificada debido a que en ese periodo de tiempo la institución donde se realizó la investigación los pacientes con criterio de gravedad se derivaban a otra institución como estrategia establecida en los protocolos de actuación por el MINSAP.

El presente estudio presenta varias limitaciones: son los resultados de un único hospital que concentraba los casos de diferentes regiones geográficas del territorio, lo cual pudiera influir en la selección de la muestra. Por otra parte, no se investigaron muchos marcadores inflamatorios que pudieran arrojar otros resultados para la investigación. Finalmente no se recolectaron otras variables socio demográficas (color de la piel, estado de educación, hacinamiento en el hogar) y genéticas del virus (cepa en cada momento). No obstante representa en el primer trabajo de COVID-19 y niños en la Provincia de Artemisa. Además, los resultados obtenidos son esenciales para el trazado de estrategias correctas y contribuir a un mayor conocimiento de la población infantil con COVID-19.

## **CAPÍTULO VII. CONCLUSIONES**

En el presente estudio las características clínicas y socio demográficas de los pacientes analizados son similares a las descritas en otras series de población infantil, predominando los adolescentes.

En los estudios radiológicos realizados se evidenció que las radiografías de tórax resultaron negativas en su mayoría y un segundo hallazgo de menor cuantía resultó el infiltrado intersticial bilateral.

Las alteraciones en las variables de laboratorio analizadas fueron similares para ambos grupos, solo se destaca la monocitosis como dato diferente y relevante.

El asma bronquial y equilibrio nutricional sobresalieron como factores asociados a la infección por SARS-CoV-2 en la serie analizada lo cual no dista de la literatura internacional.

## **CAPÍTULO VIII. RECOMENDACIONES**

Realizar otras investigaciones, que permitan identificar y profundizar en otros posibles factores de riesgo involucrados y asociados a la infección por SARSCoV-2 en el contexto actual de la epidemia cubana.

Informar al personal médico sobre los resultados del presente trabajo.

## Capítulo IX. Bibliografía

1. Hon KL, Luk MP, Fung WM, Li CY, Yeung HL, Liu PK. Mortality, length of stay, bloodstream and respiratory viral infections in a pediatric intensive care unit. *J Crit Care* [Internet]. 2017 Apr [citado 2022 Apr 08]; 38:57-61. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27863269/>
2. Obando P, Justicia AJ, Rivero I, Rodríguez C, Sly P, Ramilo O. Respiratory Syncytial Virus Seasonality: A Global Overview. *J Infect Dis* [Internet]. 2018 Apr [citado 2022 Apr 08]; 217(9):1356-1364. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29390105/>
3. Sun D, Li H, Lu XX, Xiao H, Ren J, Zhang F-R. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease in Wuhan: a single center's observational study. *World J Pediatr* [Internet]. 2020 [acceso 10/03/2022]:1-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32193831/>
4. Peralta Y, Cabrera M, Figueroa E, Reyes C. Enfermedad por la COVID-19 en lactantes de Pinar del Río en 2020. *Rev Ciencias Médicas*. [Internet] 2021; 24-9. [Citado 4 dic 2021] Disponible en: [http://www.scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0964-34662008214100012&lng=es](http://www.scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0964-34662008214100012&lng=es)
5. Kooraki S, Hosseiny M, Myers L, Gholamrezanezhad A. Coronavirus (COVID-19) Outbreak: What the Department of Radiology Should Know. *J Am Coll Radiol* [Internet]. 2020 Apr [citado 8 Apr 2022]; 17(4):447-451. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32092296/>
6. Organización Mundial de la Salud. Manual de orientación rápida para la utilización de estudios radiológicos de tórax en el diagnóstico de la COVID-19. Ginebra: OMS; [Internet] 2020 [citado 8 Apr 2022]. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/333776/WHO-2019nCoV-Clinical-Radiology\\_imaging-2020.1spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/333776/WHO-2019nCoV-Clinical-Radiology_imaging-2020.1spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
7. Hernández O. Atentos: en cualquier lugar existe riesgo de contagio con el SARS-CoV-2 [Internet]. La Habana: Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas; 2020 [Citado 08/12/2020]. Disponible en: <https://temas.sld.cu/SARS-CoV-2/page/5/>

8. San José S. Características clínicas, epidemiológicas y temporo-espaciales de la COVID-19 en edades pediátricas. Policlínico René Ávila Reyes. 2022
9. Mengana E, Pérez Y, Portuondo D, Domínguez D, Álvarez R, Rodríguez Y. Caracterización clínico-epidemiológica de los niños positivos a SARS-COV-2 en Santiago de Cuba. Revista Cubana de Pediatría [Internet]. 2020 Jul [Citado 05/12/2020];92(Supl):e1177. Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1177>.
10. Pereira RM, Bertolini D, Teixeira LO, Silla CN Jr, Costa YMG. COVID-19 identification in chest X-ray images on flat and hierarchical classification scenarios. Comput Methods Programs Biomed [Internet]. 2020 Oct [citado 12 Feb 2022]; 194:105532. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32446037/>
11. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med [Internet]. 2020 [citado 12 Feb 2022]; 8:420–2. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32085846/>
12. Ng M-Y, Lee EY, Yang J, Yang F, Li X, Wang H. Imaging Profile of the COVID-19 Infection: Radiologic Findings and Literature Review. Radiol Cardiothorac Imaging [Internet]. 2020 [citado 12 Feb 2022]; 2:e200034. Disponible en: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/ryct.2020200034>
13. Ministerio de Salud Pública. Partes diarios oficiales de la COVID-19. Disponible en: <https://temas.sld.cu/coronavirus/covid-19/>
14. Muy alta supervivencia de niños en Cuba por COVID-19. Prensa Latina. Disponible en: <https://m.prensa-latina.cu/?p=105699/muy-alta-supervivencia-de-niños-encuba-por-covid-19/>
15. López L. Caracterización clínico epidemiológica de 183 niños cubanos con infección por SARS-CoV-2. Revista Cubana de Pediatría, [S.l.], v. 92, oct. [Internet] 2020 [citado 31 Ene 2022]. ISSN 1561-3119 Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1256/737>
16. Díaz J, Interian M, López I, Yanes C, Peregrín D. Aspectos clínico-epidemiológicos en 36 niños cubanos con COVID-19. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2020 [citado

- 2022 Ene 11] ; 92( Suppl 1 ): e1261. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75312020000500004](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312020000500004)
17. Paz L, Peralta Y, Cabrera M, Figueroa E, Reyes C. Enfermedad por la COVID-19 en pacientes pediátricos de Pinar del Río. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2020 Jun [citado 2022 Ene 11];24(3):e4509. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-31942020000300008](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942020000300008)
  18. Aguirre E, Coca D, Gallego C, Navallas M, Rasero M. Radiografía de tórax pediátrica en la era COVID. Radiología 63 [Internet] 2021 [citado 12 Feb 2022]; 106-114. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/article/PMC7817389/>
  19. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan. China: a descriptive study. Lancet. [Internet] 2020 [citado 12 Feb 2022]; 395:507---13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32007143/>
  20. Kanne JP, Little BP, Chung JH, Elicker BM, Ketani LH. Essentials for Radiologists on COVID-19: An Update-Radiology Scientific Expert Panel. Radiology [Internet]. 2020 Aug [citado 31 Ene 2022]; 296(2):E113-E114. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32105562/>
  21. Raptis CA, Hammer MM, Short RG, Shah A, Bhalla S, Bierhals AJ. Chest CT and Coronavirus Disease (COVID-19): A Critical Review of the Literature to Date. AJR Am J Roentgenol [Internet]. 2020 Oct [citado 31 Ene 2022]; 215(4):839-842. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32298149/>
  22. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD) D of VD. How Coronavirus Spreads | CDC [Internet]. CDC. 2021 [Citado 3 feb 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-gettingsick/how-covid-preads.html>
  23. Santarpia JL, Rivera DN, Herrera VL, Morwitzer MJ, Creager HM, Santarpia GW. Aerosol and surface contamination of SARS-CoV-2 observed in quarantine and isolation care. Sci Rep. [Internet] 2021;10: 12732 [Citado 10 feb 2022] Disponible en: <https://www.scirep.int.org/sars-cov-2-contamination-surface>
  24. Mondelli MU, Colaneri M, Seminari EM, Baldanti F, Bruno R. Low risk of SARSCoV-2 transmission by fomites in real-life conditions. The Lancet. Infectious

- Diseases. [Internet] 2021. [Citado 6 dic 2021]. Disponible en: [https://www.lancet.org/2021/Covid19/S1473-3099\(20\)30678-2](https://www.lancet.org/2021/Covid19/S1473-3099(20)30678-2)
25. Buonanno G, Morawska L, Stabile L. Quantitative assessment of the risk of airborne transmission of SARS-CoV-2 infection: Prospective and retrospective applications. *Environ Int. The Lancet*. [Internet] 2021; 145:106112. [Citado 6 dic 2021] Disponible en: [https://www.lancet.org/2021/Covid19/S1482-4278\(21\)29582-1](https://www.lancet.org/2021/Covid19/S1482-4278(21)29582-1)
  26. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med*. Vol. 143 [Internet] 2021; 17:1-12 [Citado 6 dic 2021] Disponible en: <https://www.anninternmed.int.org/2021/143/environmental-factors-of-sars-cov-2>
  27. Tang S, Mao Y, Jones RM, Tan Q, Ji JS, Li N. Aerosol transmission of SARS-CoV-2? Evidence, prevention and control. Vol. 144, *Environmental International*. *Ann Intern Med*.; [Internet] 2021; 39. [Citado 6 dic 2021] Disponible en: <https://www.anninternmed.int.org/2021/144/prevention-and-control-of-sars-cov2>
  28. Moreno S, Álvarez EE, García R, Diego C, Ruiz M, Marín I. Evaluación del riesgo de la transmisión de SARS-CoV-2 a niños menores de un año. Medidas de prevención y recomendaciones. Ministerio de Sanidad [internet]. 2021. [Citado 6 dic 2021] Disponible en: [https://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwio\\_uiTg7jvAhVRRhUIHe\\_QCMYQFjAAegQIAhAD&url=https%3A%2F%2Fwww.mscbs.gob.es%2Fprofesionales%2FsaludPublica%2Fccayes%2FalertasActual%2FnCov%2Fdocumentos%2FCOVID19\\_Aerosoles.pdf&usg=AOvVaw3yHnsGos0uR6eldtBX22i\\_](https://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwio_uiTg7jvAhVRRhUIHe_QCMYQFjAAegQIAhAD&url=https%3A%2F%2Fwww.mscbs.gob.es%2Fprofesionales%2FsaludPublica%2Fccayes%2FalertasActual%2FnCov%2Fdocumentos%2FCOVID19_Aerosoles.pdf&usg=AOvVaw3yHnsGos0uR6eldtBX22i_)
  29. Goldman E. Exaggerated risk of transmission of COVID-19 by fomites. *Lancet Infect Dis*; [Internet] 2021; 92–7. [Citado 6 dic 2021] Disponible en: [https://www.lancet.org/2021/Covid19/S1489-2107\(36\)65210-8](https://www.lancet.org/2021/Covid19/S1489-2107(36)65210-8)
  30. CDC. Characteristics of Health Care Personnel with COVID-19 —. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. [Internet] 2021; 69:477–81. [Citado 7 dic 2021] Disponible en:

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/health-carepersonnel>

31. Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and metaanalysis. *Lancet*. [Internet] 2021; 395:1973–87. [Citado 6 nov 2021] Disponible en: [https://www.lancet.org/2021/Covid19/S1474-1470\(12\)42101-4](https://www.lancet.org/2021/Covid19/S1474-1470(12)42101-4)
32. Li Y, Qian H, Hang J, Chen X, Hong L, Liang P. Evidence for probable aerosol transmission of SARS-CoV-2 in a poorly ventilated restaurant. *medRxiv*. [Internet] 2021; 22-9 [Citado 6 dic 2021] Disponible en: <https://www.medrxiv.gov.ch/2021/20067728>
33. Nishiura H, Oshitani H, Kobayashi T, Saito T, Sunagawa T, Matsui T. Closed environments facilitate secondary transmission of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *medRxiv*. [Internet] 2021; 16:272. [Citado 6 dic 2021] Disponible en: <https://www.medrxiv.gov.ch/2021/21077445>
34. Qian H, Miao T, LIU L, Zheng X, Luo D, Li Y. Indoor transmission of SARS-CoV-2. *Indoor Air*. *medRxiv*. [Internet] 2021; 7 [Citado 6 dic 2021] Disponible en: <https://www.medrxiv.gov.ch/2021/20053058>
35. James A, Eagle L, Phillips C, Hedges DS, Bodenhamer C, Brown R. High COVID-19 Attack Rate Among Attendees in Arkansas, March 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. CDC. [Internet] 2021; 69:632–5. [Citado 2 dic 2021] Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/high-covid-19-attack-rate-arkansas>
36. Leclerc QJ, Fuller NM, Knight LE, Funk S, Knight GM. What settings have been linked to SARS-CoV-2 transmission clusters? *Wellcome Open Res*. *The Lancet* [Internet] 2021;5:86 [Citado 6 dic 2021] Disponible en: [https://www.lancet.org/2021/Covid19/S1421-2410\(10\)74101-3](https://www.lancet.org/2021/Covid19/S1421-2410(10)74101-3)
37. Hong LX, Lin A, He ZB, Zhao HH, Zhang JG, Zhang C. Mask wearing in presymptomatic patients prevents SARS-CoV-2 transmission: An epidemiological analysis. *Travel Med Infect Dis*. *medRxiv* [Internet] 2021; 36:101803. [Citado 6 dic 2021] Disponible en: <https://www.medrxiv.gov.ch/2021/14452635>

38. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid increase of a SARSCoV-2 variant with multiple spike protein mutations observed in the United Kingdom [Internet]. 2021; 14-25 [Citado 6 dic 2021]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/threat-assessment-brief-rapidincrease-sars-cov-2-variant-united-kingdom>
39. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Evaluación del riesgo de la transmisión de SARS-CoV-2 mediante aerosoles. Medidas de prevención y recomendaciones. Spain. [internet]. 2021; 12-24 [Citado 6 dic 2021] Disponible en: [https://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwio\\_uiTg7jvAhVRRhUIHe\\_QCMYQFjAAegQIAhAD&url=https%3A%2F%2Fwww.mscbs.gob.es%2Fprofesionales%2FsaludPublica%2Fccayes%2FalertasActual%2FnCov%2Fdocumentos%2FCOVID19\\_Aerosoles.pdf&usg=AOvVaw3yHnsGos0uR6eIdtBX22i\\_](https://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwio_uiTg7jvAhVRRhUIHe_QCMYQFjAAegQIAhAD&url=https%3A%2F%2Fwww.mscbs.gob.es%2Fprofesionales%2FsaludPublica%2Fccayes%2FalertasActual%2FnCov%2Fdocumentos%2FCOVID19_Aerosoles.pdf&usg=AOvVaw3yHnsGos0uR6eIdtBX22i_)
40. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. medRxiv. [Internet] 2021; 26:672–5. [Citado 6 dic 2021] Disponible en: <https://www.medrxiv.gov.ch/2021/17484213>
41. Van Kampen JJA, van de Vijver DAMC, Fraaij PLA, Haagmans BL, Lamers MM, Okba N . Duration and key determinants of infectious virus shedding in hospitalized nurslings with coronavirus disease-2019 (COVID-19). ECDC. [Internet] 2021; 12:267. [Citado 2 dic 2021] Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/duration-and-key-determinantsof-infectious-virus-shedding-in-hospitalized-patients-with-coronavirus-disease-2019>
42. Mecenas P, Bastos RT da RM, Vallinoto ACR, Normando D. Effects of temperature and humidity on the spread of COVID-19: A systematic review. PLoS One. [Internet] 2020; 15 [Citado 4 dic 2021] Disponible en: <https://www.plosone.org/e0238339>
43. Lin J, Huang W, Wen M, Li D, Ma S, Hua J. Containing the spread of coronavirus disease 2019 (COVID-19): Meteorological factors and control strategies. medRxiv [Internet] 2021; 44 [Citado 6 dic 2021] Disponible en: <https://www.medrxiv.gov.ch/2021/17140935>

44. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. *Ann Intern Med.* [Internet] 2020; 172:577–82. [Citado 6 dic 2021] Disponible en: <https://www.anninternmed.int.org/2021/172/the-incubation-period-of-coronavirusdisease-2019>
45. Singanayagam A, Patel M, Charlett A, Lopez Bernal J, Saliba V, Ellis J. Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, Jan to May 2020. *Eurosurveillance.* [Internet] 2021; 25. [Citado 6 dic 2021] Disponible en: <https://www.eurosurveillance.eu/3001483>
46. Goyal A, Reeves DB, Cardozo-Ojeda EF, Schiffer JT, Mayer BT. Wrong person, place and time: Viral load and contact network structure predict SARS-CoV-2 transmission and super-spreading events. *PLoS One.* [Internet] 2021; sept 28 [Citado 6 dic 2021] Disponible en: <https://www.plosone.org/e0210141>
47. Qiu X, Nergiz AI, Maraolo AE, Bogoch II, Low N, Cevik M. Defining the role of asymptomatic and pre-symptomatic SARS-CoV-2 transmission – a living systematic review. *MedRxiv;* [Internet] 2021; 24-36 [Citado 6 dic 2021]. Disponible en: <https://www.medrxiv.gov.ch/2021/20135194>
48. Ganyani T, Kremer C, Chen D, Torneri A, Faes C, Wallinga J. Estimating the generation interval for coronavirus disease (COVID-19) based on symptom onset data, March 2021. *Eurosurveillance.* [Internet] 2021; 25: [Citado 6 dic 2021] Disponible en: <https://www.eurosurveillance.eu/2000257>
49. Yanes M, Winters N, Fregonese F, Bastos M, Perlman-Arrow S, Campbell JR. Proportion of asymptomatic infection among COVID-19 positive persons and their transmission potential: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* [Internet] 2020; 15: [Citado 6 dic 2021] Disponible en: <https://www.plosone.org/e0241536>
50. VoPham T, Weaver MD, Hart JE, White M NP. Effect of social distancing on COVID-19 incidence and mortality in the US. *Lancet Infect Dis.* [Internet] 2021; 13-9 [Citado 6 dic 2021]. Disponible en: [https://www.lancet.org/2021/Covid19/S14911021\(41\)45100-1](https://www.lancet.org/2021/Covid19/S14911021(41)45100-1)
51. Li F, Li Y-Y, Liu M-J, Fang L-Q, Dean NE, Wong GWK. Household transmission of SARS-CoV-2 and risk factors for susceptibility and infectivity in Wuhan: a

- retrospective observational study. *Lancet Infect Dis.* [Internet] 2021; 21-31 [Citado 6 dic 2021] Disponible en: [https://www.lancet.org/2021/Covid19/S14733099\(20\)30981-6](https://www.lancet.org/2021/Covid19/S14733099(20)30981-6)
52. Althouse BM, Wenger EA, Miller JC, Scarpino S V., Allard A, Hébert-Dufresne L. Stochasticity and heterogeneity in the transmission dynamics of SARS-CoV2. *2021 CDC.*; [Internet] 2022;13 [Citado 4 dic 2021] Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/transmission-dynamics-of-SARS-CoV-2>
53. Bi Q, Wu Y, Mei S, Ye C, Zou X, Zhang Z. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study. *MedRxiv.* [Internet] 2021; 20:911–9. [Citado 2 dic 2021] Disponible en: <https://www.medrxiv.gov.ch/2021/21010014>
54. Li W, Zhang B, Lu J, Liu S, Chang Z, Cao P. The characteristics of transmission of COVID-19 in nurslings. *Beijing MedRxiv.* [Internet] 2021; 71:1943–6. [Citado 2 dic 2021] Disponible en: <https://www.medrxiv.gov.ch/2021/24105409>
55. Grijalva CG, Rolfes MA, Zhu Y, McLean HQ, Hanson KE, Belongia EA. Transmission of SARS-COV-2 Infections in Households — Tennessee and Wisconsin, April–December 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep. CDC* [Internet] Oct; 69:131. [Citado 6 dic 2021] Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/infections-in-households-tennesseeand-wisconsin>
56. Madewell ZJ, Yang Y, Longini IM, Halloran ME, Dean NE. Household transmission of SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis of secondary attack rate. *AMA Netw Open. CDC* [Internet] 2021; 23: [Citado 6 dic 2021] Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/e2031756>
57. Wang Y, Tian H, Zhang L, Zhang M, Guo D, Wu W. Reduction of secondary transmission of SARS-CoV-2 in households by face mask use, disinfection and social distancing: a cohort study in Beijing, China. *BMJ Glob Heal. MedRxiv* [Internet] 2021; 5:2794. [Citado 6 dic 2021] Disponible en: <https://www.medrxiv.gov.ch/2021/21220141>

58. Luo L, Liu D, Liao X, Wu X, Jing Q, Zheng J. Contact Settings and Risk for Transmission in 3410 Close Contacts of Patients With COVID-19 in Guangzhou, China : A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* [Internet] 2021; 173:879–87. [Citado 6 dic 2021] Disponible en: <https://www.anninternmed.int.org/2021/173/contact-settings-and-risk-fortransmission>
59. Ghinai I, Woods S, Ritger KA, McPherson TD, Black SR, Sparrow L. Community Transmission of SARS-CoV-2 at Two Family Gatherings — Chicago, Illinois, February– December 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep. CDC* [Internet] 2021; 69:446–50. [Citado 6 dic 2021] Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/transmission-of-sars-cov-2-at-twofamily-gatherings>
60. Filippini T, Rothman KJ, Goffi A, Ferrari F, Maffei G, Orsini N. Satellitedetected tropospheric nitrogen dioxide and spread of SARS-CoV-2 infection in Northern Italy. *Sci Total Environ.* [Internet] 2021;739: 140278 [Citado 1 dic 2021] Disponible en: <https://www.scitotalenviron.it/2021/3200000141101.html>
61. Cartenì A, Di Francesco L, Martino M. How mobility habits influenced the spread of the COVID-19 pandemic: Results from the Italian case study. *Sci Total Environ.* [Internet] 2021; 741:140489. [Citado 2 dic 2021] Disponible en: <https://www.scitotalenviron.it/2021/3200010451014.html>
62. Hua CZ, Miao ZP, Zheng JS, Huang Q, Sun QF, Lu HP. Epidemiological features and viral shedding in nurslings with SARS-CoV-2 infection. *MedRxiv* [Internet] 2021; 92:2804–12. [Citado 2 dic 2021] Disponible en: <https://www.medrxiv.gov.ch/2021/22101027>
63. Davies NG, Klepac P, Liu Y, Prem K, Jit M, Pearson CAB. Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics. *Nat Med.* [Internet] 2021; 26:1205–11. [Citado 6 dic 2021] Disponible en: <https://www.natmed.org/age10121.htm>
64. Viner RM, Mytton OT, Bonell C, Melendez-Torres GJ, Ward J, Hudson L. Susceptibility to SARS-CoV-2 Infection among Children Compared with Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Pediatrics* [Internet]

- 2021; 175: 143–56. [Citado 6 dic 2021] Disponible en: <https://www.jamaped.org/2021/S1201-21514541>
65. Lavezzo E, Franchin E, Ciavarella C, Cuomo-Dannenburg G, Barzon L, Del Vecchio C. Suppression of a SARS-CoV-2 outbreak in the Italian municipality of Vo'. *Sci Total Environ* [Internet] 2021; 584:425–9. [Citado 6 dic 2021] Disponible en: <https://www.scitotalenviron.it/2021/3200010887475.html>
66. Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, Magnusson OT, Melsted P, Norddahl GL. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population. *Eurosurveillance* [Internet] 2020; 382:2302–15. [Citado 6 dic 2021] Disponible en: <https://www.eurosurveillance.eu/2044751>
67. Ludvigsson JF. Children are unlikely to be the main drivers of the COVID-19 pandemic – A systematic review. *JAMA Pediatrics*. [Internet] 2021; 109:1525–30. [Citado 6 dic 2021] Disponible en: <https://www.jamaped.org/2021/S1201-21121417>
68. Jones T, Mühlemann B, Veith T, Biele G, Zuchowski M, Hoffmann J. An analysis of SARS-CoV-2 viral load by children. *JAMA Pediatrics*. [Internet] 2021. [Citado 6 dic 2021] Disponible en: <https://www.jamaped.org/2021/S1201-21854621>
69. Derespina KR, Herold BC, Goldman DL, Aldrich M, Weingarten J. Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized and Critically Ill Children with Coronavirus Disease 2019 at a Tertiary Care Medical Center in New York City. *JAMA Pediatrics*. [Internet] 2021; 223:14-19.e2. [Citado 5 dic 2021] Disponible en: <https://www.jamaped.org/2021/S1201-218421535>
70. Song X, Delaney M, Bell M, Smith K, Pershad J. Severe Coronavirus Disease-2019 in Children in Washington, DC, Metropolitan Region, in 2021. *JAMA Pediatrics*. [Internet] 2022; 223:199--203.e1. [Citado 4 dic 2021] Disponible en: <https://www.jamaped.org/2021/S1201-21413502>
71. Delestrain C, Bensaid P, Vizeneuve A, Blanc P, Garraffo A. Epidemiology and clinical presentation of nurslings hospitalized with SARS-CoV-2 infection of Los Angeles. *JAMA Pediatrics*. [Internet] 2021; 9:1–10. [Citado 11 dic 2021] Disponible en: <https://www.jamaped.org/2021/S1201-21241454>
72. Santiago-García B, Noguera-Julián A, Lanaspá M. COVID-19 in children in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Health*. [Internet] 2021; 4:653–61.

- [Citado 6 dic 2021] Disponible en: [https://www.lancet.org/2021/Covid19/S1441-1145\(13\)41210-3](https://www.lancet.org/2021/Covid19/S1441-1145(13)41210-3)
73. Whitaker M, O'Halloran A, Kambhampati A, Chai SJ, Reingold A. Hospitalized Children with Laboratory-Confirmed COVID-19, 14 States, March 1November 25, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep. CDC* [Internet] 2021; 69:1081–8. [Citado 6 dic 2021] Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hospitalized-with-laboratory-confirmed-covid-19>
74. Türe E, Dorum BA, Kılıç ZB. The Epidemiological and Clinical Characteristics of 81 Nurslings with COVID-19 in a Pandemic Hospital in Turkey: an Observational Cohort Study. *Med Sci.* [Internet] 2021; 35-9 [Citado 2 dic 2021] Disponible en: <https://www.medsci.int.org/e100010010236>
75. Yu Y, Tan X, Chen P. Manifestations and Clinical Characteristics of Nurslings with Laboratory-Confirmed COVID-19 in China. *MedRxiv.* [Internet] 2021; 138:179. [Citado 6 dic 2021] Disponible en: <https://www.medrxiv.gov.ch/2021/22102141>
76. Prevost B, Richard N, Berdah L, Thouvenin G. The Wide Spectrum of COVID-19 Clinical Presentation in Nurslings. *JAMA Pediatrics.* [Internet] 2021; 9:50. [Citado 2 dic 2021] Disponible en: <https://www.jamaped.org/2021/S124221578246>
77. Geoghegan S, Posch LC, Bell LM, Coffin SE, Sammons JS. The Epidemiology of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in a Pediatric Healthcare Network in the United States. *JAMA Pediatrics.* [Internet] 2021; 9:523–9. [Citado 7 dic 2021] Disponible en: <https://www.jamaped.org/2021/S127221730121>
78. Foust AM, Phillips GS, Chu WC, Daltro P, Das KM, Garcia-Peña P. International Expert Consensus Statement on Chest Imaging in Pediatric COVID-19 Patient Management: Imaging Findings, Imaging Study Reporting, and Imaging Study Recommendations. *Radiol Cardiothorac Imaging.* [Internet] 2020 Apr 23 [citado 2022 Apr 08];2(2):e200214. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33778577/>
79. Litvinov N, Farhat SCL, Eisenkraft AP, Gibelli MABC, Carvalho WB de. Severe clinical spectrum with high mortality in nurslings with COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome. *JAMA Pediatrics.* [Internet] 2021; 75:e2209. [Citado 6 dic 2021] Disponible en: <https://www.jamaped.org/2021/S1452-21001276>

80. Leoz-Gordillo I, Andina D, Flores P, Villalobos E, Escalada-Pellitero S. Espectro clínico y factores de riesgo de enfermedad complicada en lactantes ingresados con infección por SARS-CoV-2. La Habana. [Internet] 2021; 93:123– 33. [Citado 6 dic 2021] Disponible en: [http://www.scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1204-42511208214103120&lng=es](http://www.scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1204-42511208214103120&lng=es)
81. Holden KA, Turtle L, Pollock L, Fairfield CJ, Drake TM. Clinical characteristics of nurslings admitted to hospital with COVID-19 in Chicago: prospective multicentre observational cohort study. CDC. [Internet] 2021; 370: m3249. [Citado 6 dic 2021] Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/clinical-characteristicsof-children-in-chicago>
82. Federici M, Petroni S, Palma P, Cotugno N. Manifestations and viral shedding in nurslings with coronavirus disease 2019: a preliminary report of 2021. JAMA Pediatrics. [Internet] 2022; 24:212–5. [Citado 5 feb 2022] Disponible en: <https://www.jamaped.org/2021/S1721-20141252>
83. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19 in 2021. Scientific Brief. [Internet]. 2022. [Citado 6 feb 2022] Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/2022/multisystem-inflammatory-syndromein-children-and-adolescents-with-covid-19-in-2021.pdf>
84. Calvo C, Tagarro A, Otheo E, Epalza C. Actualización de la situación epidemiológica de la infección por SARS-CoV-2 en España. Comentarios a Las recomendaciones de manejo de la infección en pediatría. Anales Pediatría [Internet]. 2020 [Citado 08/12/2020];92(4):239-40. Disponible en: [Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.03.001](https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.03.001)
85. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. Euro Surveill. 2020 [citado 05/05/2020]; 25 (10). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7078829/>

86. National Institute of Infectious Diseases. Field Briefing: Diamond Princess COVID-19 Cases, 20 Feb Update. 2020 [citado 04/03/2020]. Disponible en: <https://www.niid.go.jp/niid/en/2019-ncov-e/9407-covid-dp-fe-02.htm>
87. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr* [Internet]. 2020 [Citado 13/02/2020]; 87:281-6. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12098-020-03263-6>
88. Wang E, Brar K. COVID-19 in Children: An Epidemiology Study from China-ClinicalKey. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2020 Jun [Citado 08/12/2020];8(6):2118-20. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/playContent/1-s2.0-S2213219820303755?returnurl=https%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2213219820303755%3Fshowall%3Dtrue&referrer>
89. Morey Olivé M, Espiau M, Mercadal Hally M, Lera Carballo E, García Patos V. Manifestaciones cutáneas en contexto del brote actual de enfermedad por coronavirus 2019. *An Pediatr (Barc)* [Internet]. 2020 [Citado 25/09/2020];92(6): 374-5. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S169540332030165X>
90. Grimaud M, Starck J, Levy M, Marais C, Chareyre J, Khraiche D. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. *Ann Intensive Care*. 2020;10:69.
91. Rodríguez Heredia OI, Louzado Esrich EM, Espindola Artola A, Rodríguez Heredia OH. Intervención educativa sobre infecciones respiratorias agudas. *AMC*. 2015; 14(3).
92. Zhu L, Wang J, Huang R, Liu L, Zhao H, Wu C, Zhu C. Clinical characteristics of a case series of children with coronavirus disease 2019. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2020 Jun [citado 18 Apr 2022];55(6):1430-1432. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32270592/>
93. Cabrera L, Zamora A, Guerreiro MC, Alvariño D, Suárez M. Caracterización clínico-epidemiológica de 77 niños y adolescentes infectados por el coronavirus SARS-CoV-2. *Revista Cubana de Pediatría*. 2021; 93 (1):e1282. Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1282>

94. Olmos C. SARS-CoV-2 infection in asymptomatic healthcare workers at a clinic in Chile. *PLoS One* 16, e0245913 (2021).
95. Leyva S. Caracterización clínico-epidemiológica de los pacientes pediátricos infectados por SARS-CoV-2. Tesis para optar por la condición de Especialista de Primer Grado en Pediatría. Holguín. 2021.
96. Mengana E, Pérez Y, Portuondo D, Domínguez D, Álvarez R. Caracterización clínico-epidemiológica de pacientes pediátricos infectados por el coronavirus SARS-CoV-2 en Santiago de Cuba. *Revista Cubana de Pediatría*. 2020; 92(Supl. especial):e1177. Disponible en: [https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_abstract&pit=S0034-75312020000500021](https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pit=S0034-75312020000500021)
97. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, Tong S. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. [Internet] 2020 Jun [citado 15 Feb 2022]; 145(6):e20200702. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32179660/>
98. López González LR, Noda Albelo AL, Castro Pacheco BL, Cruz Domínguez MS, Causa Palma ND, Cabrera Solís L et al. Caracterización clínico epidemiológica de 183 niños cubanos con infección por SARS-CoV-2. *Rev Cubana de Pediatr*. 2020; 92(Supl.1):e1256. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttex&pid=S0034-753120000500003&Ing=en](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttex&pid=S0034-753120000500003&Ing=en)
99. Khartabil, TA, Russcher, H, Ven, AD, Rijke, YB. A summary of diagnostic and prognostic value of hemocytometry markers in COVID-19 patients. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2020;57:415–31. <https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1774736>.
100. Liu, X, Zhang, R, He, G. Hematological findings in coronavirus diseases 2019: indications of progression of disease. *Ann Hematol* 2020;99:1421–8. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04103-5>.
101. Guan, W, Ni, Z, Hu, Y, Liang, W, Ou, C, He, J, et al.. Clinical characteristic of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708–20. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032>.
102. Qin, C, Zhou, L, Hu, Z, Zhang, S, Yang, S, Tao, Y, et al.. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020;71:762–8. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>.

103. Yang, L, Liu, S, Liu, J, Zhang, Z, Wan, X, Huang, B, et al.. Review article COVID-19: immunopathogenesis and immunotherapeutics. *Sig Transduct Target Ther* 2020;5:1–8. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00243-2>.
104. Gustine, JN, Jones, D. Review: immunopathology of hyperinflammation in COVID-19. *Am J Pathol* 2020;191:4–17. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.08.009>.
105. ktas, G, Sit, M, Dikbas, O, Erkol, H, Altinordu, R, Erkus, E, et al.. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio in the diagnosis of hashimoto’s thyroiditis. *Rev Assoc Med Bras* 2017;63:1065–8. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.63.12.1065>.

## Anexo 1

### Anexo 1. Planilla de Recolección

<b>Plantilla de recolección de datos</b>		
<b>Proyecto Caracterización clínica y epidemiológica de los pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2 hospitalizados en el Hospital Pediátrico José Ramón Martínez, enero-diciembre 2021</b>		
Nombres y apellidos		
Edad:		Historia clínica:
Fecha de ingreso:		
Motivo de consulta		Sexo
Presencia o no de síntomas		
Antecedentes patológicos personales.		
Valoración nutricional.		
Radiografía de Tórax.		
Leucograma con diferencial		
Hemoglobina	Hematocrito.	VSG
Antígeno positivo (inicio)		

## **Anexo 2**

### **Anexo 2. Consentimiento Informado**

**Hospital Pediátrico José Ramón Martínez**

**Proyecto Caracterización clínica y epidemiológica de los pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2 hospitalizados en el Hospital Pediátrico José Ramón Martínez, enero-diciembre 2021**

#### **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Desde los primeros reportes de la enfermedad, en Cuba se concibió una estrategia de trabajo intersectorial, conducida por el MINSAP con el objetivo de contener al mínimo el riesgo de transmisión, evolución a estadios graves y aparición de complicaciones, por lo que se han establecido protocolos de actuación que van desde la prevención hasta la total recuperación del paciente. Por este motivo y teniendo en cuenta el comportamiento de la enfermedad se ha desarrollado un protocolo de atención integral al paciente convaleciente de COVID-19, lo que permitirá de manera eficiente dar continuidad a la atención integral del paciente en las áreas de salud. Para su ejecución se ha tenido en cuenta la posibilidad que ofrece el Hospital Pediátrico José Ramón Martínez, que permiten la evaluación integral, seguimiento sistemático de estos pacientes, y la adecuada rehabilitación biológica, psicológica y social.

Este Proyecto caracteriza a los niños ingresados, no provoca molestias en el paciente, salvo las derivadas de los estudios complementarios de laboratorio clínico y en algunos casos la indicación de estudios de alta tecnología.

Se solicita a las familias que den su consentimiento. Toda la información obtenida en cada paciente, es estrictamente confidencial y será utilizada con fines investigativos, para incrementar el conocimiento sobre COVID 19, en la población pediátrica cubana.

Si está de acuerdo en participar, por favor, firme el presente consentimiento.

