

NOMBRE DEL TRABAJO

**Natalia Lancheros correcciones 2023.doc
x**

AUTOR

Natalia Lancheros

RECUENTO DE PALABRAS

16947 Words

RECUENTO DE CARACTERES

94554 Characters

RECUENTO DE PÁGINAS

46 Pages

TAMAÑO DEL ARCHIVO

232.5KB

FECHA DE ENTREGA

Jun 28, 2023 3:24 PM GMT-5

FECHA DEL INFORME

Jun 28, 2023 3:25 PM GMT-5**● 13% de similitud general**

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base de datos

- 12% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 6% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

● Excluir del Reporte de Similitud

- Base de datos de trabajos entregados
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 8 palabras)
- Material bibliográfico
- Material citado

39 **UNIVERSIDAD JAVERIANA**
HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN IGNACIO
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA

10
CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES HOSPITALIZADOS EN LA UNIDAD
DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS DEL HOSPITAL
UNIVERSITARIO SAN IGNACIO CON DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR
SARS COV-2

4
TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN PEDIATRÍA

ESTUDIANTE POSTGRADO DE PEDIATRÍA
NATALIA ANDREA LANCHEROS REINA

TUTORA TEMÁTICA
CECILIA ADRIANA ÁLVAREZ CABRERA

CO - TUTORA METODOLÓGICA
ADRIANA PATRICIA BOHÓRQUEZ PEÑARANDA

BOGOTÁ, COLOMBIA
MAYO DE 2023

Investigadores principales:

- Dra. Natalia Lancheros. Médica Residente de tercer año pediatría. Pontificia Universidad Javeriana. Hospital Universitario San Ignacio.
- Dra. Cecilia Adriana Álvarez Cabrera. Médica Pediatra Intensivista, Cuidado Intensivo Pediátrico. Maestría en Bioética y Certificación en Bioética Pediátrica. Departamento de Pediatría, Pontificia Universidad Javeriana. Hospital Universitario San Ignacio.

Coinvestigadores:

- Dra. Adriana Patricia Bohórquez Peñaranda. Médica Psiquiatra. Epidemiología clínica. Pontificia Universidad Javeriana. Hospital Universitario San Ignacio.
- Dra. Shayl Samira Chacón Tapias, Médica Pediatra Intensivista, Cuidado Intensivo Pediátrico. Instituto Roosevelt. Clínica del Country.

RESUMEN.....	5
1. INTRODUCCIÓN.....	7
2. MARCO TEÓRICO/MARCO DE REFERENCIA.....	8
2.1. EPIDEMIOLOGÍA.....	8
2.2. TRANSMISIÓN.....	9
2.3. FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS.....	10
2.4. PRESENTACIÓN CLÍNICA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA.....	10
2.5. HALLAZGOS RADIOLÓGICOS:.....	11
2.6. DIAGNÓSTICO.....	12
2.7. DEFINICIÓN DE CASO.....	13
2.8. SEVERIDAD.....	14
2.9. ENFERMEDADES INFLAMATORIAS Y FENOTIPOS CLÍNICOS ASOCIADOS A LA INFECCIÓN POR SARS CoV-2.....	15
2.10. SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO.....	16
2.11. MANEJO DEL PACIENTE CON INFECCIÓN POR SARS CoV-2.....	17
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	22
4. OBJETIVOS DEL PROYECTO.....	14
4.1. OBJETIVO GENERAL.....	22
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	22
5. METODOLOGÍA.....	23
6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	24
7. RESULTADOS.....	25
36 8. DISCUSIÓN.....	31
9. CONCLUSIÓN.....	34
10. BIBLIOGRAFÍA.....	35
11 ANEXOS.....	40

Listado de tablas

Tabla 1. Definición de caso CDC	16
Tabla 2. Definición de caso OMS	17
Tabla 3. Definición caso RCPCH	18
Tabla 4. Características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio	25
Tabla 5. Características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio	26
Tabla 6. Antecedentes médicos de los pacientes incluidos en el estudio	26
Tabla 7. Imágenes diagnósticas de los pacientes incluidos en el estudio	29
Tabla 8. Características paraclínicas de los pacientes incluidos en el estudio	28
Tabla 9. Características de manejo de los pacientes incluidos en el estudio	29
Tabla 10. Desenlaces de los pacientes incluidos en el estudio	30

RESUMEN

Objetivo general: Describir las características demográficas, clínicas, paraclínicas, manejo y desenlaces del grupo de pacientes mayores de 1 mes de vida y menores de 18 años de edad con diagnóstico de infección por SARS CoV-2 hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Universitario San Ignacio (HUSI) durante los dos primeros años de pandemia.

Diseño: Estudio observacional descriptivo tipo serie de casos.

Población: Se incluyeron 46 pacientes mayores al mes de vida y menores a los 18 años de edad con diagnóstico de infección por SARS CoV-2 hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Universitario San Ignacio (HUSI) desde el 15 de marzo del 2020 hasta el 31 de marzo del 2022.

Resultados: Se incluyeron 26 pacientes de sexo masculino y veinte de sexo femenino. El 79,6% eran mayores de un año. El 39% tenían un nutricional normal, 13% presentaba desnutrición, 19,5 % obesidad y 13 % riesgo de desnutrición. Los síntomas respiratorios se presentaron en 37 pacientes (80,4 %), seguidos de gastrointestinales (41,3 %), y neurológicos (26,1 %). Los antecedentes médicos más frecuentes fueron asma, malformaciones cardíacas congénitas y cáncer, sin embargo, 41,3 % no tenía ninguna condición médica previa. El diagnóstico se confirmó mediante RT-PCR en 20 pacientes (43,48 %), identificación simultánea de múltiples patógenos por pruebas moleculares respiratorios en 21 pacientes (45,65 %), anticuerpos IgM en cuatro (8,70 %) y anticuerpos IgG en seis (13,04 %). Se realizaron radiografías de tórax a todos los pacientes, de las cuales 38 (82,6 %) fueron reportadas como anormales. La mayoría de los pacientes recibió oxigenoterapia convencional (91,3 %). Tres pacientes requirieron desde su ingreso empleo de soporte respiratorio. De los pacientes que requirieron soporte respiratorio posterior a su ingreso, 27 recibieron manejo con cánula nasal de alto flujo (58,7 %), uno con máscara facial (2,17 %) y 18 ventilación mecánica invasiva (39,13 %). Los cuadros de severidad estaban dados principalmente por SDRA, MIS-C y choque séptico, la mayoría de los pacientes presentaron una asociación entre 2 o más desenlaces, y no se registró mortalidad para ningún paciente.

Conclusiones:

Los pacientes incluidos permitieron hacer una caracterización de las condiciones demográficas, clínicas, paraclínicas, manejo y desenlaces. Se identificó una gran heterogeneidad en el compromiso clínico, paraclínico y en el manejo. Las características clínicas más frecuentes fueron fiebre, síntomas respiratorios y síntomas gastrointestinales. Hubo una gran variabilidad en tiempos de estancia hospitalaria en probable relación con la heterogeneidad del comportamiento clínico de esta población. Se encontró un número importante de complicaciones relacionadas con la infección, los pacientes menores de 1 año de edad, aquellos con estado nutricional anormal (obesidad, sobrepeso y desnutrición) y con antecedente médico de asma y cardiopatía congénita. A pesar de la gravedad de la enfermedad no se presentaron desenlaces fatales. El desenlace de gravedad más frecuentemente descrito fue el MIS-C seguido del choque séptico y SDRA lo que generó un reto importante a la hora del diagnóstico diferencial y las estrategias terapéuticas.

Palabras clave: COVID-19; SARS-CoV-2; Intensive Care Units, Pediatric UCIP; pediatric multisystem inflammatory disease, COVID-19 related, pediatrics.

1. INTRODUCCIÓN

Los virus de la familia Coronavirus (CoV) han sido causantes de infecciones respiratorias agudas en población pediátrica surgiendo característicamente de manera periódica en diferentes regiones del mundo. El Coronavirus SARS CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus*) se ha establecido como el causante de la enfermedad COVID-19, con diferentes presentaciones clínicas en esta población, desde pacientes asintomáticos o con sintomatología leve a moderada, hasta compromiso severo con respuesta inflamatoria sistémica (1).

Los primeros reportes en la pediatría sugirieron un curso de la enfermedad relativamente más leve con respecto a los adultos, con menos hospitalización, menores complicaciones y mejor pronóstico, variando el requerimiento de hospitalización entre 46.7% a 62% de los pacientes sintomáticos según las condiciones demográficas, con un riesgo de desarrollar enfermedad severa y requerimiento de manejo en unidades de cuidados intensivos en aproximadamente 1 de cada 3 pacientes hospitalizados (2). Dentro de estos pacientes se han identificado con mayor riesgo de enfermedad severa o crítica, mal pronóstico y muerte aquellos con comorbilidades previas (3).

Muchos investigadores se han interesado en caracterizar esta condición en la población pediátrica, teniendo en cuenta el comportamiento diverso de la enfermedad en relación con su presentación, severidad y diferentes desenlaces en morbilidad y mortalidad. En Colombia existen múltiples estudios en población pediátrica sobre el impacto de la enfermedad en términos de salud mental e impacto social, con recientes caracterizaciones epidemiológicas y clínicas de estos pacientes, sin embargo son escasas; al inicio de la pandemia se realizó un análisis retrospectivo de las características de una cohorte de 5062 pacientes menores de 18 años de edad reportados en el Instituto Nacional de Salud a nivel nacional el cual, entre otras cosas, encontró que del total de la población registrada 9.2% correspondían a menores de 18 años y que los pacientes en estados más severos son significativamente más jóvenes que los que cursan con estados leves o asintomáticos (4). En el marco de este esfuerzo resulta importante caracterizar la población afectada con el fin de establecer consensos de abordaje en la población con enfermedad severa o con riesgo de desarrollarla teniendo en cuenta los retos en su diagnóstico y manejo integral.

Por medio de este estudio buscamos describir el comportamiento en los pacientes hospitalizados en Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Universitario San Ignacio siendo este un hospital de alta complejidad centro de referencia que representa la diversidad de condiciones sociodemográficas y factores de riesgo asociados a severidad, con el fin de caracterizar la población y plantear diferentes abordajes frente a los retos previamente descritos, teniendo en cuenta las limitaciones al ser Colombia un país de ingresos medios a bajos.

2. MARCO TEÓRICO/MARCO DE REFERENCIA

2.1. Epidemiología

Desde su brote infeccioso, registrado por primera vez en diciembre del 2019 en Wuhan, China, se ha dispersado rápidamente de manera exponencial en todo el mundo. Fue identificado el 7 de enero del 2020 como SARS CoV-2 (70% de similitud con el SARS CoV), establecida como enfermedad COVID-19 en febrero de 2020 y declarada como pandemia por la OMS en marzo 11 del 2020 (5). Para el primer trimestre de 2023 se han confirmado 763,740,140 casos a nivel mundial con 6,908,554 fallecidos, siendo las Américas una de las zonas con más casos reportados para un total de 191,999,130 (6). En Colombia se confirmó el primer caso el 6 de marzo de 2020, teniendo hasta este mismo periodo 6,364,014 casos confirmados con 142,706 fallecidos, de los cuales por edades corresponden a 30,2012 casos en menores a 1 año, 214,448 en menores de 9 años y 458,521 casos entre los 10 a los 19 años, con cifras de mortalidad mucho menores de 457 casos en menores de 19 años (7).

Una revisión sistemática realizada por Linjie Zhang et al, que analizó casos en Asia, Europa y Estados Unidos, registró que la edad de presentación es muy amplia desde el primer día de vida hasta los 17.5 años con un 48% por debajo de los 5 años, el 57% eran hombres y 80% describían un contacto previo con un caso de COVID-19 (3). Este predominio de la infección en hombres, se ha atribuido probablemente a características propias del sistema inmune innato y genes reguladores inmunitarios codificados por cromosomas X, que disminuyen la carga viral y el estado de inflamación (8).

Si bien se ha visto una distribución mundial de la infección con un comportamiento similar, se destaca una menor frecuencia de infección y complicaciones en la población pediátrica. Un estudio en países de Latinoamérica realizado por Antúnez y col, menciona un panorama diferente con respecto a los reportes de China y Europa: Para un total de 409 niños con diagnóstico de COVID-19 confirmado, la media de edad de presentación fue de 3 años con un rango de presentación entre los 2 días de edad y los 18 años, 54% correspondían a hombres, y aunque los síntomas de presentación fueron similares, los requerimientos de hospitalización fueron menores en comparación con cohortes europeas con 46.7% (191 casos) versus 62% (363 casos) respectivamente, sin embargo el porcentaje de ingreso a Unidad de cuidados intensivos fue mayor con 12,7% (52 casos) frente al 8% (48 casos) al igual que la mortalidad con 4,2% (17 casos) frente a 0,68% (4 casos) (9), (10).

En este mismo estudio se encontró que los grupos raciales y minorías étnicas tienen mayor riesgo de infección y de enfermedad grave, en relación principalmente con determinantes sociales de salud y circunstancias laborales de los pacientes y sus familias. Las condiciones socioeconómicas más bajas se asociaron significativamente con la necesidad de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos o requerimiento de ventilación mecánica y con mayor mortalidad (8).

2.2. Transmisión

Su transmisión ocurre de humano a humano por medio de gotas respiratorias de 5 a 10 μm de diámetro dispersadas principalmente al toser, hablar o estornudar, que entran en contacto con las mucosas de ojos, nariz o boca, o por medio de contacto con fómites en superficies infectadas (7). Se ha planteado adicionalmente transmisión por medio de materia fecal de personas infectadas; en China 8 de cada 10 pacientes pediátricos con diagnóstico COVID-19 sin síntomas respiratorios, fueron positivos para la diseminación fecal de SARS CoV-2 (11). Los pacientes sintomáticos son quienes transmiten más fácilmente el virus, sin embargo toda persona infectada, así se encuentre asintomática, es posible trasmisor (12).

Tiene un periodo de incubación de la infección entre 4 a 5 días pudiendo variar incluso entre 2 a 14 días desde la exposición hasta el inicio de los síntomas, con una duración de entre 1 a 2 semanas (13), el cual resulta muy importante para lograr un adecuado control de la enfermedad evitando su transmisión y lograr un abordaje clínico adecuado del paciente con sospecha de infección.

En los niños y adolescentes se planteó inicialmente que podían ser los principales transmisores de la infección en sus hogares y en la comunidad como ocurre con la mayoría de virus respiratorios, sin embargo, se ha visto que los niños y adolescentes desempeñan un papel menor en la transmisión del SARS CoV-2, teniendo los adolescentes sin embargo un comportamiento ocasionalmente similar al de los adultos (14).

En un metanálisis Zhu Ye y col, identificaron que de los casos de transmisión domiciliaria solo un 3.8% correspondían a niños y adolescentes como el caso índice. En este estudio se identificó adicionalmente una menor tasa de infección en casos índice asintomáticos con respecto a los sintomáticos, por lo que una hipótesis en cuanto a su transmisión podría estar en relación con que los niños pueden ser menos infecciosos que los adultos debido a su manifestación clínica más leve de la enfermedad (15).

Otro punto importante a tener en cuenta en la población pediátrica es la transmisión fecal-oral, dado el mayor tiempo de excreción fecal observado en comparación con los adultos, lo que sugiere un mayor riesgo de transmisión progresiva en niños infectados (16).

Dado que la evidencia no es concluyente, si bien hay una menor probabilidad de exposición y proporción de niños y adolescentes con la infección, se necesitan más estudios de seroprevalencia y transmisión en la población pediátrica con el fin de determinar si las tasas de infección son bajas y si representan mayor riesgo de causar eventos de propagación en la comunidad.

2.3. Factores de riesgo en pacientes pediátricos

Dentro de los factores de riesgo que se han asociado al desarrollo de complicaciones, necesidad de hospitalización e ingreso a UCIP se encuentran la presentación de la enfermedad con síntomas respiratorios, hallazgos radiológicos que sugieran neumonía por COVID-19, comorbilidades previas y alteraciones inmunológicas o uso de inmunosupresores (17,18). Las patologías más frecuentemente descritas con riesgo de COVID-19 y su severidad son el asma, la diabetes, la obesidad, la desnutrición, la enfermedad renal crónica, las enfermedades neurológicas, cardíacas, hematológicas y oncológicas, identificadas en pacientes con requerimiento de hospitalización (19).

18 Un estudio realizado en Estados Unidos y Canadá que analizó las características de pacientes hospitalizados en UCIP con una población de 48 niños encontró que el 86% tenía comorbilidades previas, dentro de ellas condiciones médicas complejas (40%), inmunosupresión o malignidad (23%), obesidad (15%), diabetes (8%), cardiopatías congénitas (6%), convulsiones (6%), anemia de células falciformes (4%), enfermedad pulmonar crónica (4%) u otras malformaciones congénitas (4%). Si bien un 36% de los niños requirieron ventilación mecánica, no está clara la asociación de la asistencia respiratoria con comorbilidades (20).

Otro grupo importante de riesgo son los pacientes menores de 3 años, en el cual se ha identificado un mayor riesgo de contagio mas no de severidad; sin embargo, dentro de este grupo entran los recién nacidos y los prematuros menores de 1 año de edad considerado como un grupo de alto riesgo para COVID-19 severa con alto riesgo de complicaciones y mayor probabilidad de atención hospitalaria (21).

2.4. Presentación clínica en población pediátrica

67 El virus SARS CoV-2 afecta principalmente las vías respiratorias superiores e inferiores, el sistema gastrointestinal, las vías hepáticas y el sistema neurológico. Las personas infectadas pueden ser asintomáticas portadoras o cursar con síntomas variables en presentación y severidad (22).

En la mayoría de los casos se han reportado síntomas típicos de infecciones agudas como lo son tos, dolor de garganta, estornudos, congestión nasal, fiebre, mialgias y fatiga, siendo los más comunes fiebre y tos, 56 y 54% respectivamente (9). A diferencia de los adultos, los niños cursan con más síntomas gastrointestinales como dolor abdominal, náuseas, vómito y diarrea hasta en un 20% (23). Algunas publicaciones de casos o series de casos han descrito oximetrías bajas, taquipnea y taquicardia al ingreso a los servicios de urgencias. En casos más graves se ha descrito disnea severa, hipoxemia, síndrome de dificultad respiratoria con progresión a falla ventilatoria, choque, encefalopatía, insuficiencia cardíaca, coagulopatías y lesión renal aguda dentro de un cuadro sugestivo de disfunción multiorgánica.

Se ha planteado una clasificación de la enfermedad por estadios según su curso clínico y progresión. Acorde a la clasificación clínica planteada por la ACIN (Asociación Colombiana de infectología) se clasifican los pacientes en asintomáticos, casos leves, casos graves y casos críticos. Los pacientes asintomáticos son aquellos que no presentan ningún signo ni síntoma, con radiografía de tórax normal, sin embargo, con una prueba de detección de ácidos nucleicos positiva para SARS-Cov2; los casos leves corresponden a pacientes con infección respiratoria alta o neumonía leve, auto limitada no complicada; la enfermedad grave implica desarrollo rápido de síntomas respiratorios, con o sin síntomas gastrointestinales, con progresión a dificultad respiratoria e hipoxia. deterioro del estado general, generalmente en un periodo de 24 a 48 horas. En este caso la guía plantea la enfermedad grave con progresión acompañada de 1 o más de los siguientes síntomas:

1. Cianosis central
2. Dificultad respiratoria severa: quejido, aleteo nasal, tiraje supraesternal, retracción torácica severa, disociación toraco-abdominal.
3. Incapacidad o dificultad para la alimentación
4. Disminución del estado de conciencia, letargo, pérdida del conocimiento o convulsiones
5. Taquipnea severa con más de 70 rpm en menores de 1 año o más de 30 rpm en mayores de 1 año
6. Gasometría arterial con una PaO₂ menor de 60 mm Hg y una PaCO₂ mayor de 50 mm Hg.

Por último la enfermedad crítica si hay desarrollo de neumonía grave, choque, insuficiencia respiratoria o síndrome de dificultad respiratoria aguda, encefalopatía, lesión miocárdica o falla cardiaca, disfunción cardiaca y lesión renal aguda, disfunción multiorgánica e incluso muerte (24,25)(26).

2.5. Hallazgos radiológicos:

Los cambios radiológicos se ven desde la radiografía de tórax, siendo esta la imagen inicial recomendada para evaluar los efectos pulmonares de la infección. Por lo general, los pacientes con diagnóstico de COVID-19 tienen un compromiso pulmonar extenso, encontrado característicamente lesiones como opacidades en vidrio esmerilado y consolidaciones en parches bilaterales que reflejan el daño alveolar y el proceso inflamatorio secundario. Se han propuesto cuatro etapas de la enfermedad según dichos cambios: una fase temprana con hallazgos leves como opacidades incipientes bilaterales, que puede progresar a una fase avanzada a compromiso multilobar, posteriormente la fase crítica con lesiones difusas, franca consolidación y broncograma aéreo, y por último una fase recuperación con resolución de las lesiones (27).

En la población pediátrica los cambios radiológicos son menos específicos, muy similares a otras infecciones virales, siendo los hallazgos más frecuentemente descritos en la

radiografía de tórax el aumento de la densidad pulmonar de predominio en lóbulos inferiores, mangitos peribronquiales, engrosamiento inter o intralobulillar, y opacidades en vidrio esmerilado de distribución periférica. Adicionalmente, en correlación con la presentación clínica, se ha visto que los cambios agudos del parénquima pulmonar visualizados se detectan en su mayoría en pacientes sintomáticos, principalmente aquellos que cursan con fiebre, y que los hallazgos radiológicos tienden a ser más graves en los pacientes con comorbilidades asociadas, dentro de ellas aumento del índice de masa corporal, y con requerimiento de hospitalización (28).

Un estudio reciente realizado por Ugas-Charcape y colaboradores que analizó los hallazgos imagenológicos secundarios a COVID-19 en pacientes pediátricos en Latinoamérica encontró que todas las radiografías en pacientes con diagnóstico conformado eran anormales, siendo el engrosamiento peribronquial el hallazgo más frecuente en radiografía, el cual refleja el compromiso inflamatorio de las vías respiratorias secundario a la infección por lo que podría resultar siendo un signo radiológico inespecífico de valor diagnóstico limitado, seguido por las opacidades en vidrio esmerilado, más frecuentemente visualizadas en la tomografía computarizada (91%). Adicionalmente, mencionan la dilatación de la vasculatura pulmonar periférica en un 63% de los casos en estados tempranos de la enfermedad, sugiriendo una relación con la alteración en la regulación vascular y la lesión endotelial característica en COVID-19 (29).

La recomendación de realizar la radiografía de tórax solo en pacientes sintomáticos con indicaciones clínicas específicas y no realizarla de manera rutinaria en todos los pacientes como herramienta diagnóstica. En cuanto a la indicación de tomografía computarizada e tórax, se recomienda su realización en pacientes con evolución clínica tórpida con el fin de detectar complicaciones (30).

2.6. Diagnóstico

La recolección de la muestra en pacientes con indicación según las recomendaciones de cada país (en nuestro caso las mencionadas posteriormente en definición de caso), debe realizarse de las vías respiratorias superiores mediante hisopado nasofaríngeo u orofaríngeo, aspirado nasofaríngeo o lavado nasal, o de las vías respiratorias inferiores con esputo, lavado broncoalveolar y aspirados endotraqueales (31). Las muestras de heces o hisopos anales también podrían resultar útiles en el diagnóstico, pero no se realizan de manera rutinaria; se ha visto que el uso de hisopados anales en comparación con los respiratorios reportan un mayor número de casos positivos, especialmente en las últimas etapas de la infección (32).

Para su diagnóstico se utilizan pruebas moleculares, principalmente la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT – PCR), que brinda resultados rápidos con una buena sensibilidad y especificidad, las pruebas de detección de antígeno que es un

poco menos sensible pero más rápida y fácil de implementar, o la medición en suero de anticuerpos IgG e IgM para el virus que puede detectar anticuerpos antivirales con sensibilidad y especificidad hasta de 88 y 90% respectivamente (33)(34)(35).

Es importante tener en cuenta el momento de toma de las muestras y el método de procesamiento en relación con el periodo de infección, incubación y desarrollo de la enfermedad, teniendo en cuenta la variabilidad en el tiempo para la seroconversión o la detección de anticuerpos. Si bien al inicio de la sintomatología los pacientes pueden tener pruebas moleculares con RT-PCR positivas de muestras orofaríngeas, se ha visto que la positividad puede ser persistente a lo largo del tiempo en muestras anales y en serología, lo que indica que aun teniendo resultados negativos de muestras orofaríngeas el nucleótido viral que se puede encontrar en un hisopo anal o en sangre reflejan que el paciente aún puede ser virémico (26). En cuando a la serología, se ha visto que sus resultados son dependientes del momento en que se desarrolla la infección, siendo la IgM e IgG generalmente indetectables en los primeros días, elevando el número de anticuerpos hacia el día 5; posterior a este periodo de transición hay un aumento de la IgG con resultados positivos hasta en un 100% y de la IgM con resultados positivos hasta en un 81% (26), por lo que su utilidad se centra en el reconocimiento de la población con infección anterior o reciente, o como una prueba complementaria al análisis de ácidos nucleicos para aquellos pacientes sintomáticos con resultados negativos (36).

La evidencia muestra una tendencia al uso de anticuerpos, especialmente IgM, en el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad, dado que a diferencia de los adultos la tasa de seroconversión en los niños suele ser menor en pacientes asintomáticos o con enfermedad leve, con una tendencia a títulos más altos en pacientes con cursos más graves de la enfermedad por la robusta respuesta inmune instaurada, lo que podría resultar útil al momento del diagnóstico diferencial en MIS-C y otros síndromes similares (37) (38).

2.7. Definición de caso

Según los lineamientos del Ministerio de Salud Protección Social de Colombia de Agosto de 2020, la RT-PCR es la prueba diagnóstica confirmatoria para la infección por SARS CoV-2 y debe realizarse en todo paciente con probable COVID-19 atendido en el servicio de urgencias o que se encuentre hospitalizado, persona que fallece por probable COVID-19 en las primeras 6 horas post mortem, trabajadores de la salud con probable COVID-19 con cualquier grado de severidad, personas atendidas en el ámbito domiciliario o ambulatorio que presente sintomatología de COVID-19 donde no exista disponibilidad de pruebas para detección de antígeno, contactos asintomáticos no conviviente con el caso confirmado, dentro de un estudio de cerco epidemiológico, contacto estrecho de persona fallecida por COVID-19 confirmado, u otras personas que a criterio médico o epidemiológico deberían hacerse la prueba. En caso de ser esta positiva confirma el diagnóstico de COVID-19; en caso de ser negativa pero con alta sospecha clínica la indicación es realizar nueva toma a las 48 a 72 horas y si persiste negativa se descarta la enfermedad (39).

Dentro de las pruebas diagnósticas alternativas se tienen disponibles en nuestro país la prueba de detección de antígenos, recomendada en pacientes con síntomas de menos de 11 días de evolución que son atendidos en urgencias u hospitalización en caso de no tener disponible las pruebas moleculares RT-PCR, en servicios ambulatorios o domiciliarios a personas sintomáticas y grupos de riesgo priorizados o zonas rurales dispersas; se cuenta también con pruebas serológicas IgG/IgM (Inmunocromatográficas, ELISA y Quimioluminiscencia) indicadas en pacientes con síntomas de 14 días o más de evolución atendidas en el ámbito domiciliario o ambulatorio, de acuerdo al criterio médico, o en poblaciones priorizadas, teniendo en cuenta que no se deben realizar en pacientes asintomáticos y los paneles moleculares respiratorios en pacientes graves o críticos (33).

2.8. Severidad

En los niños la enfermedad suele ser menos grave, la mayoría de los casos cursan sin complicaciones, siendo aproximadamente el 90% casos asintomáticos, leves o moderados, solo un 5% desarrollan enfermedad grave y menos del 1% enfermedad crítica (19). En una de las series de casos más grandes realizado en China se encontró que la prevalencia de enfermedad grave y crítica fue del 10,6% en niños menores a 1 año en el momento del diagnóstico, de 7,3% en niños entre 1 y 5 años, del 4,2% entre los 6 y 10 años, del 4,1% entre los 11 y 15 años, y del 3% entre los 16 y 17 años (40). Alrededor de un 4 a 10% de ellos pueden necesitar monitoria y manejo en unidades de cuidados intensivos con una mortalidad entre el 0.1 a 8% (41).

Uno de los primeros metanálisis realizado en China por Ding et al. identificó que el 86% de todas las infecciones tempranas en niños no estaban diagnosticadas, y cuando cursaban con síntomas eran predominantemente respiratorios, rara vez desarrollaban enfermedad grave o crítica, y el número de muertes entre ellos era muy bajo (1).

Si bien se sabe que la ocupación de UCIP y la mortalidad es menor en comparación con los adultos, hay que tener en cuenta que hay una probabilidad mayor de estancia por tiempos prolongados en pacientes que desarrollan complicaciones mayores, dentro de ellas la falla ventilatoria, en comparación con otras etiologías pulmonares infecciosas. Se ha visto, por ejemplo, que los pacientes que desarrollan insuficiencia respiratoria requieren ventilación prolongada de más de 1 semana, en comparación con otros virus respiratorios como el virus sincitial respiratorio que oscila entre 5 a 7 días promedio (9).

Dentro de los factores asociados con el aumento de probabilidad de requerir ingreso a unidades de cuidados intensivos pediátricos se encuentran menores de 1 mes de vida, sexo masculino, presentación de la enfermedad con síntomas respiratorios y comorbilidades previas principalmente asma, diabetes y obesidad, esta última en relación con requerimiento de soporte ventilatorio (9) (18).

2.9. Enfermedades inflamatorias y fenotipos clínicos asociados a la infección por SARS CoV-2

Como se ha descrito, el espectro clínico de presentación de la infección puede ser muy variado, principalmente en pacientes con síntomas respiratorios complicados quienes tienen alto riesgo de desarrollar falla respiratoria aguda, por lo que se han establecido los fenotipos clínicos para orientar acorde a la severidad el manejo. Dentro de la enfermedad por Covid-19 se encuentra la presentación leve-moderada, severa y crítica previamente descrita; en este último grupo de pacientes críticos se ha planteado el uso de fenotipos propuestos por Rello y colaboradores quienes lo clasifican del 1 al 5, considerando los fenotipos 4 y 5 críticos con requerimiento de soporte respiratorio mecánico, o por Gattoni y colaboradores correspondientes al fenotipo L y H o fenotipo mixto (42)(43).

Aunque su compromiso es principalmente respiratorio, teniendo en cuenta la presentación de enfermedades inflamatorias asociadas a la infección por SARS CoV-2, se recomienda clasificar los pacientes siempre de acuerdo al fenotipo de la enfermedad como síndrome febril inflamatorio, síndrome inflamatorio multisistémico (MIS-C) y enfermedades similares a Kawasaki o inespecífica (Kawasaki like) para determinar la severidad para su abordaje y lugar de atención (45).

Estas manifestaciones de la severidad giran en torno a una respuesta inflamatoria sistémica con falla multiorgánica y sus complicaciones asociadas. En este estado inflamatorio generado en respuesta a la infección por el virus SARS-CoV2 se ha visto como posible mecanismos un aumento de las trampas extracelulares de neutrófilos con la liberación secundaria de citoquinas proinflamatorias, en relación con un aumento en la entrada de virus a las células potenciada por el nivel de anticuerpos, daño celular mediado por anticuerpos o células T en células que expresan antígenos virales, mimetismo viral del huésped, formación de complejos inmunes que generan inflamación y secuencias de superantígenos virales que activan las células inmunes (2). Todo esto lleva a una respuesta inmunitaria anormal al virus después de la infección aguda, similar a lo que ocurre en la enfermedad de Kawasaki, el síndrome de activación de macrófagos y el síndrome de liberación de citoquinas. Es por esto que registran concentraciones plasmáticas altas de citoquinas de los linfocitos Th1 y Th2 como las IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, el factor estimulante de colonias de granulocitos, la proteína 10 inducida por interferón gamma, la proteína quimioatrayente de macrófagos -1, la proteína inflamatoria de macrófagos 1 α y el TNF (44).

Adicional a eso, aunque menos frecuente, se ha identificado compromiso a nivel de sistema nervioso central dando lugar a manifestaciones y complicaciones neurológicas; se cree que la muerte neuronal y la inflamación tisular podrían explicar complicaciones como meningitis, encefalitis, desmielinización, neuropatía y accidente cerebrovascular, sumado a la lesión endotelial y estado procoagulante secundario (45).

2.10. Síndrome inflamatorio multisistémico

Dentro de las manifestaciones de severidad la más frecuente es el Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (MIS-C), una complicación poco común, que se caracteriza por disfunción multiorgánica en pacientes con diagnóstico confirmado actual o reciente por serología o antígenos, o pacientes con contacto estrecho en las 4 semanas previas al inicio de los síntomas, en quien se documente fiebre de 24 horas de evolución o más, laboratorios sugestivos de estado de inflamación, enfermedad clínicamente grave que requiera hospitalización, y en quien se excluyan diagnósticos diferenciales plausibles (46) (47) (48). También se encuentra dentro de la literatura como Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado temporalmente con COVID-19 (PIMS) según la definición del Colegio Real de Pediatría y Salud Infantil (49), o como Síndrome inflamatorio multisistémico temporalmente asociado a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (SIMS-TAC) según la Asociación Colombiana de infectología que establece el diagnóstico en base a los criterios de la OMS (26).

Tabla 1. Definición de caso CDC

1	Criterios *
1	1. Edad menor a 21 años
2	2. Presentación clínica que sugiera MIS-C incluyendo todos los siguientes: <ul style="list-style-type: none">• Fiebre documentada ≥ 38.0 °C (100.4 °F) o subjetiva, por 24 horas o más• Laboratorios sugestivos de inflamación incluyendo:<ul style="list-style-type: none">○ Proteína C reactiva elevada○ Velocidad de sedimentación globular elevada○ Fibrinógeno elevado○ Procalcitonina elevada○ Dímero D elevado○ Ferritina elevada○ Lactato deshidrogenasa elevada○ Niveles de Interleuquina-6 elevados○ Neutrofilia○ Linfopenia○ Hipoalbuminemia• Compromiso multisistémico: 2 o más órganos<ul style="list-style-type: none">○ Cardiovascular: shock, aumento de troponinas y/o BNP, electrocardiograma alterado, arritmias.○ Respiratorio: neumonía, embolismo pulmonar, síndrome de distrés respiratorio agudo○ Renal: lesión renal aguda, falla renal○ Neurológico: convulsiones, meningitis aséptica, ACV○ Hematológico: coagulopatías○ Gastrointestinal: vómitos, dolor abdominal, diarrea, aumento de enzimas hepáticas, íleo

<ul style="list-style-type: none"> ○ Dermatológico: mucositis, eritrodermia • Enfermedad severa que requiera hospitalización
3. No diagnósticos alternativos posibles
4. Infección reciente o actual por SARS CoV-2 o exposición. Cualquiera de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • RT-PCR para SARS CoV-2 positiva • Serología positiva • Prueba de antígeno positiva • Exposición a personas con COVID-19 en las últimas 4 semanas previo al inicio de los síntomas.

2 Se confirma en pacientes con presencia de los 4 criterios.

1 RT-PCR: Reacción en cadena polimerasa en tiempo real.

Fuente de información: CDC (38).

Tabla 2. Definición de caso OMS

1 Criterios *
1. Edad de 0 a 19 años
2. Fiebre de 3 días o más
3. Presentación clínica que sugiera MIS-C, incluyendo al menos 2 de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Erupción, conjuntivitis no purulenta bilateral o signos de inflamación mucocutánea (oral, manos o pies) • Hipotensión o shock • Disfunción cardíaca, valvulitis, anomalías coronarias, pericarditis • Coagulopatía (tiempos de coagulación prolongados, aumento de dímero D) • Síntomas gastrointestinales agudos (diarrea, vómito, dolor abdominal)
4. Aumento de marcadores inflamatorios
5. Ausencia de otra causa clara de inflamación incluyendo sepsis bacteriana o síndrome de shock tóxico
1 6. Evidencia de infección por SARS CoV-2. Cualquiera de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • RT-PCR para SARS CoV-2 positiva • Serología positiva • Prueba de antígeno positiva • Contacto con personas con COVID-19

2 Se confirma en pacientes con presencia de los 6 criterios.

1 RT-PCR: Reacción en cadena polimerasa en tiempo real.

Fuente de información: WHO (40).

Tabla 3. Definición caso RCPCH

2	2
Criterios *	
Niños de cualquier edad con fiebre persistente con cualquier evidencia de estado inflamatorio (neutrofilia, PCR o VSG elevados, linfopenia) y evidencia de compromiso multiorgánico con 1 o más sistemas comprometidos:	
<ul style="list-style-type: none"> • Disfunción cardíaca • Disfunción renal • Disfunción respiratoria • Disfunción hematológica • Disfunción gastrointestinal • Disfunción neurológica 	
puede incluir niños que cumplan criterios completos o parciales para enfermedad de Kawasaki	
Exclusión de otras causas microbiológicas incluyendo sepsis bacteriana, síndromes de choque tóxico por estafilococo o estreptococo, infecciones asociadas con miocarditis	
PCR SARS-Cov2 puede ser positiva o negativa	

*Se confirma en pacientes con presencia de los 3 criterios

Fuente de información: Royal College of Pediatrics and Child Health (49)

Su presentación se caracteriza por hallazgos inespecíficos que pueden ocurrir en otras infecciones y patologías inflamatorias, siendo las manifestaciones clínicas comunes fiebre, erupciones cutáneas, conjuntivitis, linfadenopatías, disfunción miocárdica, anomalías de la conducción cardíaca, síntomas gastrointestinales y choque (50). Los paraclínicos de ingreso tienden a la leucocitosis, neutrofilia, trombocitosis, elevación VSG, procalcitonina, interleuquina 1 y 6, PCR y ferritina sérica, estos últimos dos con una elevación significativa hasta en un 90% de los pacientes con MIS-C (36), lo que refleja el gran estado inflamatorio, activación de complemento, tormenta de citoquinas y daño tisular en respuesta a la infección, con elevación secundaria de otros marcadores de daño tisular, lesión endotelial y coagulopatía como lo son el dímero D, el fibrinógeno, la LDH, el pro BNP y las troponinas (51). Se relaciona generalmente con infección previa, no necesariamente activa con reportes de RT-PCR e IgM negativas pero con elevaciones significativas de IgG e IgA (36) lo que apoya la hipótesis de que se trate de un proceso inflamatorio post-infeccioso; un estudio de pacientes con MIS-C en hospitales de Nueva York evidenció que en las 6 semanas previas a la admisión 24% habían tenido enfermedad compatible con COVID-19 en los últimos 21 días, 38% habían tenido exposición a una persona con diagnóstico confirmado de Covid-19, y 22% con una persona con sospecha de enfermedad compatible con COVID-19 (43).

A pesar de ser una condición poco frecuente, que se estima ocurre en 2 de cada 200.000 pacientes menores de 21 años con diagnóstico de Covid-19 (52), se ha asociado con aumento de ingresos a la unidad de cuidados intensivos, complicaciones y muerte. En América Latina, particularmente, se han registrado múltiples casos en diferentes países, teniendo en cuenta la diversidad étnica y social, las medidas de seguridad y salubridad,

así como el acceso a los servicios de salud, lo cual resulta interesante de analizar en torno a los casos inicialmente publicados en Europa y Asia. Las características más importantes de las que se tiene evidencia dentro de esta comparación son el modo de presentación similar (síntomas respiratorios y gastrointestinales), menor necesidad de hospitalización, mayores tasas de ingreso a UCIP, y aumento de desenlaces fatales. Adicionalmente, tiende a presentarse en edades más tempranas, y se relaciona directamente con las condiciones económicas y sociales de los pacientes y sus familias (8) (36).

Actualmente, el único estudio publicado en Colombia que recoge la experiencia de las UCI pediátricas, que evaluó 14 unidades de cuidados intensivos, identificó que del total de pacientes estudiados con diagnóstico de Covid-19 el 0,1% fueron hospitalizados en cuidados intensivos pediátricos, siendo su población los 78 pacientes que cursaron con MIS-C asociado a SARS CoV-2. Estos pacientes eran más jóvenes en comparación con los estudios referidos en Reino Unido, tenían más obesidad, cursaban con síntomas cardiovasculares y gastrointestinales en el momento de la presentación, requirieron soporte vasoactivo y ventilación mecánica con mayor frecuencia, cursaron con disfunción miocárdica y con una mayor mortalidad, hasta 9%, en comparación con los países de ingresos altos. Estos hallazgos se cree pueden ser atribuidos al retraso en la consulta, al acceso limitado a los servicios de salud, la disponibilidad de UCIP, la falta de reconocimiento de la enfermedad, el medio ambiente, el estilo de vida y la disponibilidad de recursos para la atención médica oportuna (53).

Si bien, el MIS-C es la complicación más frecuentemente relacionada con ingreso a UCIP, se cree que hay una sobre estimación de los casos debido a que la definición de caso es inespecífica y los pacientes pueden cursar a su vez con cuadros de enfermedad aguda por COVID-19 severa, enfermedad típica de Kawasaki asociada temporalmente con SARS CoV-2, enfermedad de Kawasaki atípica o incompleta y síndrome inflamatorio febril asociado temporalmente con SARS CoV-2 (54), siendo difícil diferenciar estas afecciones inflamatorias sistémicas.

A medida que aumentan los casos reportados de la enfermedad se ha identificado que algunos de ellos pueden desarrollar formas similares a la enfermedad de Kawasaki, sin embargo, no es claro aún si estas son secundarias a la infección por SARS CoV-2 o si corresponden a una patología aislada, debido al perfil clínico de presentación similar de fiebre, manifestaciones mucocutáneas y secuelas cardíacas. Inicialmente se identificó un incremento importante en la incidencia de enfermedad de Kawasaki y enfermedad similar a Kawasaki, en comparación con los reportes previo a la pandemia, sin embargo, al hacer una caracterización de estos pacientes se ha visto que solo una cuarta parte de ellos cumplían con los criterios de diagnóstico completos para enfermedad de Kawasaki (55).

Adicionalmente, es importante aclarar que diferentes factores biológicos y genéticos influyen en el desarrollo de la enfermedad lo que puede generar un sesgo en los casos reportados, siendo la mayoría en población asiática con mayor predisposición al

desarrollo de enfermedad de Kawasaki, versus la población africana e hispanica con mayor predisposición al desarrollo de complicaciones de COVID-19 como el MIS-C (50).

2.11. Manejo del paciente con infección por SARS CoV-2

El manejo con COVID-19 debe realizarse acorde a la severidad de presentación. Los pacientes con enfermedad leve - moderada deben recibir manejo sintomático para el control de la fiebre y dolor, asegurando nutrición e hidratación adecuada con seguimiento estricto de signos de alarma que sugieran progresión de la enfermedad, y adicionalmente los pacientes con factores de riesgo de beneficiarían de un seguimiento mayor con oximetrías. El manejo en pacientes con enfermedad severa debe incluir la administración de oxígeno suplementario de manera inmediata y manejo de vía aérea según amerite con monitorización estricta clínica y paraclínica con énfasis en el reconocimiento temprano de progresión a falla respiratoria aguda con requerimiento de soporte respiratorio (56).

En torno a los estados inflamatorios asociados, al ser condiciones relativamente nuevas sin una terapia establecida probada, se han planteado diferentes manejos teniendo en cuenta su fisiopatología y complicaciones desde su identificación como síndrome inflamatorio multisistémico, siendo los agentes más utilizados los corticoides con objetivo de modulación de la tormenta de citoquinas descrita y la inmunoglobulina dadas las similitudes entre MIS-C y la enfermedad de Kawasaki, el síndrome de activación de macrófagos y el síndrome de choque tóxico estafilocócico. En terapia combinada se han asociado con un menor riesgo de disfunción cardiovascular, menor uso de tratamientos inmunomoduladores complementarios y menor riesgo de resultados graves a corto plazo en comparación con el uso de inmunoglobulina como monoterapia, sin embargo, hasta el momento no se tiene evidencia conclusiva (57)(58).

Dado lo anterior, teniendo en cuenta sus complicaciones se plantea un abordaje oportuno, sistemático, escalonado y multidisciplinario en los pacientes con riesgo o con severidad con un "Protocolo de terapia dirigida por objetivos" según los recursos disponibles en cada sitio de atención (59). Se debe partir desde la detección temprana en todo paciente con fiebre de más de 3 días y los síntomas previamente descritos; medidas de soporte oportunas como la oxigenoterapia, uso de cánulas nasales y ventilación no invasiva, especialmente en pacientes con deterioro respiratorio importante, reanimación hídrica con cristaloides o soporte vasoactivo en caso de ser necesario (10% a 60% de los pacientes con MIS-C requieren soporte vasoactivo) y antibioticoterapia en sospecha de coinfección o ante sospecha de sepsis; medidas de estabilización y monitorización continua, remisión y manejo en instituciones de alta complejidad y retroalimentación continua del abordaje (36).

Se recomienda iniciar siempre con monitorización no invasiva con medición de signos vitales (frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca, presión arterial, saturación de oxígeno y temperatura axilar o rectal), índice de choque, monitorización electrocardiográfica, medición de gasto urinario y seguimiento continuo del estado

mental, y en caso de estar disponible continuar monitorización invasiva para medición de presión arterial continua, presión venosa central, saturación de oxígeno en la cava superior, realización de ecocardiograma con el fin de determinar complicaciones y seguimiento de la tendencia del lactato (49).

Si bien no hay evidencia sobre la efectividad de terapias dirigidas contra COVID-19, se ha reportado un uso indiscriminado de terapias al ingreso a UCIP con el fin de modular el curso de la infección, dentro de ellas las más frecuentes la hidroxicloroquina, azitromicina, remdisivir y tocilizumab, en monoterapia o en combinación (16). Dada la falta de evidencia de estas terapias y el aumento de efectos adversos con su uso, se recomienda iniciar una terapia dirigida con dosis bajas de corticoides intravenosos con metilprednisolona o sus equivalentes, o dosis altas en casos de choque y requerimiento de soporte vasopresor; su uso se indica en pacientes gravemente enfermos con compromiso miocárdico, choque persistente o dosis altas de vasopresor, se recomienda iniciar terapia inmunomoduladora con inmunoglobulina intravenosa previa verificación de la función cardíaca; el uso de terapias biológicas antiinflamatorias, como la anakinra (antagonista del receptor de IL-1), el infliximab (inhibidor del factor de necrosis tumoral α) o el tocilizumab (antagonista del receptor de IL-6) se recomienda solo en casos refractarios bajo un consenso multidisciplinario (36,45,48,49).

El uso de anticoagulantes y antiplaquetarios no está bien establecido en la población pediátrica como en los adultos, por lo que solo se recomienda en caso de trombosis confirmada, disminución de la fracción de eyección en el ecocardiograma $<35\%$, en conteos plaquetarios superiores a $450000\mu/L$ o en casos de enfermedad de Kawasaki (48).

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿En pacientes menores de 18 años con diagnóstico de infección por SARS CoV-2 hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Universitario San Ignacio, durante los dos primeros años de pandemia, cuáles son las características demográficas, clínicas, paraclínicas, manejo y desenlaces?

4. OBJETIVOS DEL PROYECTO

4.1. Objetivo general

Describir las características demográficas, clínicas, paraclínicas, manejo y desenlaces del grupo de pacientes mayores de 1 mes de vida y menores de 18 años de edad con diagnóstico de infección por SARS CoV-2 hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (en adelante UCIP) del Hospital Universitario San Ignacio (en adelante HUSI) en los dos primeros años de pandemia (desde el 13 de marzo del 2020 hasta el 31 de marzo del 2022).

4.2. Objetivos específicos

1. Describir las características sociodemográficas de la población estudiada.
2. Describir las características clínicas que se presentaron en el transcurso de la enfermedad hasta el ingreso al hospital de la población estudiada.
3. Describir el número de días transcurridos desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso a la Unidad de cuidados intensivos pediátricos de la población estudiada.
4. Describir los grados de severidad diagnosticados en relación con la infección por SARS CoV-2 en la población estudiada.
5. Describir el comportamiento de paraclínicos en la población estudiada acorde a:
 - a) Paraclínicos anormales al ingreso a UCIP.
 - b) Paraclínicos que se volvieron anormales durante su estancia en UCIP.
 - c) Tiempo transcurrido entre valor normal y anormal en paraclínicos predictores de severidad.
6. Describir el manejo que reciben los pacientes de acuerdo al grado de severidad en la población estudiada.
7. Describir las complicaciones y desenlaces clínicos que surgieron en el curso de la enfermedad y la mortalidad en la población estudiada.
8. Determinar el tiempo desde el inicio de la pandemia hasta el primer ingreso en UCIP en el HUSI.
9. Determinar la proporción de pacientes que ingresan al HUSI asintomáticos o con prueba diagnóstica para SARS CoV-2 negativa y durante la estancia en UCIP tuvieron prueba positiva de la población estudiada.

5. METODOLOGÍA

Se llevó a cabo un estudio observacional descriptivo tipo serie de casos, cuya población de estudio fueron los pacientes entre el mes de vida y los 18 años de edad con diagnóstico de infección por SARS CoV-2 hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Universitario San Ignacio (HUSI) desde el 13 de marzo del 2020 hasta el 31 de marzo del 2022.

Se incluyeron los hombres y mujeres mayores a 1 mes de edad gestacional corregida y menores a 18 años, con diagnóstico confirmado de infección por SARS CoV-2 según lineamientos del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos pediátrico entre el 13 de marzo del 2020 hasta el 31 de marzo del 2022.

Fue aprobado por el Comité institucional de ética en investigación de la Pontificia Universidad Javeriana y del Hospital Universitario San Ignacio el 4 de abril del 2022 con el No de acta 03/2022. Dado que se trata de un estudio descriptivo no representa riesgo para los individuos estudiados, y se acoge a las recomendaciones internacionales basadas en la Declaración de Helsinki (2000). Se garantizó la confidencialidad de la información, en ningún caso figuraran los datos personales de los participantes en la investigación. La participación del personal de investigación (autor y coautores) es de forma voluntaria, no reportamos intereses que puedan generar conflicto en relación con la participación en la investigación.

Se identificaron posteriormente todos los pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos con diagnóstico de COVID-19 registrado bajo el diagnóstico CIE-10, durante el periodo de estudio. De las historias clínicas se recolectaron los datos de pacientes que cumplían con los criterios de inclusión del estudio para lo cual se dispuso una base de datos con registro de identificación y variables demográficas, de tiempos de estancia, clínicas, paraclínicas, de manejo y desenlaces (Anexo 1). Se utilizó REDcap (Research Electronic Data Capture) previa capacitación como base de datos en línea para el registro de la información. Por último, se procedió a la revisión y limpieza de las bases de datos para su respectivo análisis.

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de las variables mencionadas, según la escala de medición y la naturaleza de las mismas, acorde a los objetivos planteados de la siguiente manera:

1. Para describir las características sociodemográficas: análisis mediante el uso de medidas de frecuencias absolutas y porcentajes. Para la variable edad se organizó en rangos para su análisis mediante frecuencias absolutas.
2. Para describir las características clínicas: análisis mediante el uso de medidas de frecuencias absolutas y porcentajes.
3. Para describir las variables de tiempos transcurridos se tuvo en cuenta el número de días calculado a partir de la diferencia de fechas de registro en la historia clínica de acuerdo a las valoraciones en cada servicio.
4. Para describir los grados de severidad diagnosticados en relación con la infección por SARS CoV-2 en la población estudiada: análisis mediante el uso de porcentajes y frecuencias absolutas para las variables continuas.
5. Para describir el comportamiento de paraclínicos:
 - a) Distribución de valores anormales al ingreso a UCIP mediante medidas de proporción.
 - b) Promedio de número de días en que el valor se volvió anormal desde ingreso a UCIP.
 - c) Tendencias para evaluación de paraclínicos predictores de severidad.
6. Para describir el manejo, complicaciones y desenlaces: análisis mediante el uso de medidas de frecuencias absolutas y porcentajes.
7. Para determinar la proporción de pacientes que ingresan al HUSI asintomáticos o con prueba diagnóstica para SARS CoV-2 negativa y durante la estancia tuvieron prueba positiva se realizó el análisis mediante el uso de medidas de tendencia central con promedios y mediana en caso de valores extremos, y de dispersión con cuartiles y desviaciones estándar.

7. RESULTADOS

Se incluyeron un total de 46 pacientes entre el mes de vida y los 18 años de edad con diagnóstico de infección por SARS CoV-2, hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Universitario San Ignacio (HUSI) desde el 13 de marzo del 2020 hasta el 31 de marzo del 2022. El primer ingreso fue registrado el 09 de junio del 2020, tres meses después del inicio de la pandemia.

Características demográficas

Veintiséis pacientes (56,5 %) de sexo masculino y veinte (46,5 %) de sexo femenino, con distribución edad de presentación predominantemente en mayores de un año (76,09 %). Se encontró que 39 % de los pacientes tenía estado nutricional normal, mientras que 13% presentaba algún grado de desnutrición, 19,5 % obesidad y 13 % riesgo de desnutrición (Tabla 4) Solo un 28,3 % tuvo contacto previo con alguna persona diagnosticada con COVID 19 en las 4 semanas previas.

Tabla 4. Características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio

Características demográficas	n = 46	
Edad en años, mediana (IQR) (34 niños mayores de 1 año)	8	11,0
Edad en meses, mediana (IQR) (12 niños hasta 12 meses)	3	5,0
Sexo masculino n (%)	26	56,5
Sexo femenino n (%)	20	43,5
Estado nutricional n (%)		
Normal	18	39,1
Desnutrición aguda	6	13,0
Riesgo de desnutrición aguda	5	10,9
Riesgo de sobrepeso	2	4,3
Sobrepeso	6	13,0
Obesidad	9	19,6
Procedencia n (%)		
Bogotá	35	76,0
Cundinamarca	8	17,4
Tolima	2	4,3
Casanare	1	2,3
Contacto previo paciente con diagnóstico SARS CoV-2 positivo: Si n (%)	13	28,3

Características clínicas

En la Tabla 5 se describen estas características. Se destaca que se presentó fiebre en 28 pacientes (60,8 %) como manifestación de la infección. Al momento de la consulta llevaban en promedio 2 días (DE +/- 2,1) con el síntoma, hasta un máximo de 6. En cuanto a los síntomas respiratorios se presentaron en 37 pacientes (80,4 %), los siguen en frecuencia los gastrointestinales en 19 casos (41,3 %), y neurológicos en 12 (26,1 %). El 28,2% cursaron tanto con síntomas respiratorios como gastrointestinales.

17 **Tabla 5. Características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio**

Características clínicas	n = 46	
Modo de presentación, n (%)		
Respiratorio n (%)		
Síntomas respiratorios altos	32	69,6
Síndrome bronco obstructivo	19	41,3
Neumonía	24	52,2
Laringotraqueitis	3	6,5
Gastrointestinal n (%)		
Diarrea	14	30,4
Vómito	10	21,7
Dolor abdominal	8	17,4
Cutáneo y mucoso n (%)		
Erupción cutánea	6	13,0
Inyección conjuntival	3	6,5
Neurológico n (%)		
Cefalea	8	17,4
Convulsiones	4	8,7
Alteración del estado de conciencia	4	8,7
Cardiovascular n (%)		
Alteraciones ecocardiográficas	10	21,7
Elevación de troponina	10	21,7
Elevación de BNP o Pro BNP	9	19,5
Renal n (%)		
Lesión renal aguda	5	10,9
Sobrecarga de líquidos	1	2,2
Hematológico n (%)		
Linfadenopatías	1	2,2

Antecedentes médicos

Los antecedentes médicos presentes en el momento del diagnóstico más frecuentes fueron las enfermedades pulmonares crónicas, específicamente asma, seguido de malformaciones cardíacas congénitas y cáncer (Tabla 6). Sin embargo, el 41,3 % no tenía ninguna condición médica previa.

61 **Tabla 6. Antecedentes médicos de los pacientes incluidos en el estudio**

Antecedentes médicos, n (%)	n = 46	
Enfermedades pulmonares obstructivas crónicas	17	36,9
Prematuridad	8	17,3
Malformación congénita del corazón	4	9,3
Cáncer	2	4,4
Enfermedad de las vías respiratorias	1	2,2
Inmunodeficiencia	1	2,2

Tiempos de estancia y diagnóstico

El tiempo transcurrido desde inicio de los síntomas hasta su ingreso a la institución fue de cero a nueve días (mediana 3, IQR 4,25), muy similar al tiempo entre el inicio de los síntomas hasta su ingreso a UCIP, que fue de uno a diez días (mediana 4,5, IQR 4). De esos pacientes se destaca que 37 pacientes procedentes de lugares diferentes a Bogotá presentaron tiempos más largos entre el inicio de los síntomas y el ingreso a la institución como se ilustra en la **Tabla 7**, para una mediana en Bogotá de 3 días (IQR 4). El tiempo total de estancia hospitalaria varió entre cuatro a cuarenta y dos días (mediana 12, IQR 11,25) y de estancia en UCIP entre uno a treinta y cinco días (mediana 6, IQR 7,5).

Tabla 7. Tiempo transcurrido desde inicio de los síntomas hasta el ingreso al HUSI

Municipio (departamento)	Días
Madrid (Cundinamarca)	9
Mosquera (Cundinamarca)	6
La Calera (Cundinamarca)	7
Lenguazaque (Cundinamarca)	1
Honda (Tolima)	7
Espinal (Tolima)	1
Aguazul, Casanare	8

Diagnóstico

El diagnóstico se confirmó mediante RT-PCR en 20 pacientes (43,48 %), identificación simultánea de múltiples patógenos por pruebas moleculares respiratorias en 21 pacientes (45,65 %), anticuerpos IgM en cuatro (8,70 %) y anticuerpos IgG en seis (13,04 %), con reporte de 2 pruebas simultaneas positivas en 2 pacientes. En cuatro hubo positividad de RT-PCR durante la estancia (8,70 %), aclarando que fue la única prueba realizada para evaluar la positividad.

Como hallazgo adicional, con la realización de pruebas moleculares para detección de múltiples patógenos respiratorios se encontró que además de confirmar la infección por SARS CoV-2 hubo un reporte de infecciones polivirales. Se detectaron 12 coinfecciones en total, de las cuales ocho fueron coinfección con Rhinovirus/enterovirus, cuatro con virus sincitial respiratorio, una con Adenovirus, una con Parainfluenza 3, dos con Parainfluenza 4, una con Haemophilus influenzae y una más con Coronavirus 229E. En dos de los casos la coinfección fue de cuatro agentes virales.

Paraclínicos

Los resultados y comportamiento de los paraclínicos tomados en la población figuran en la **Error! Reference source not found.** Como se puede observar no a todos los pacientes se les tomó la misma cantidad de paraclínicos. De los hallazgos más llamativos se destaca la elevación de reactantes de fase aguda desde su ingreso en la mayoría de pacientes, como PCR, VSG, ferritina, en relación a esta respuesta inflamatoria significativa. Respecto al hemograma, de los pacientes 19 casos que presentaron linfopenia llama la atención que 18 la presentaba desde su ingreso a cuidado intensivo. Si bien, en la mayoría

de los pacientes el dímetro D fue positivo, el rango fue muy variable. No se identificó una indicación específica para la toma de proBNP o BNP, lo cual puede modificar los resultados en términos de evaluación compromiso cardiaco. Ningún paciente tuvo reporte de fibrinógeno < 100 mg/dl. De los 27 pacientes a los cuales se le tomó hemocultivos a su ingreso a UCIP, 4 resultaron positivos para los siguientes microorganismos: *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Campylobacter jejuni*; adicionalmente, en 4 de los 27 hubo positivización de estos durante su estancia en UCIP para los siguientes microorganismos: *Cándida parapsilosis* y *Stenotrophomonas maltophilia*.

Tabla 8. Características paraclínicas de los pacientes incluidos en el estudio

Características paraclínicas	Prueba anormal /total de pruebas tomadas al ingreso a HUSI	Mediana resultados pruebas tomadas (min – máx)	Prueba anormal al ingreso a UCIP/ total pruebas anormales
PCR	30 / 44	1,9 (0 – 28,05)	28 / 30
VSG	19 / 44	14 (1 – 140)	11 / 19
Procalcitonina	6 / 12	1,7 (0 – 200)	5 / 6
Ferritina	15 / 28	256,5 (24 – 1.645)	4 / 15
Dímero D	28 / 35	1450 (191 – 9.224)	17 / 28
LDH	22 / 32	285,5 (176 – 1.113)	14 / 22
Fibrinógeno	11 / 31	266 (108 – 723)	5 / 11
Fibrinógeno < 150	6 / 31	-	4 / 6
Fibrinógeno >150	5 / 31	-	1 / 5
Troponina	11 / 31	56,9 (1 – 50.000)	5 / 11
BNP	1 / 3	20 (0,4 – 1.753)	0 / 1
ProBNP	7 / 11	277 (3,8 – 30.000)	4 / 7
Creatinina	6 / 41	0,3 (0,1 – 1,7)	5 / 6
Albúmina	19 / 23	3,3 (1,2 – 4,9)	9 / 19
Lactato	10 / 21	1,6 (0 – 5,3)	8 / 10
Linfopenia	19 / 45	1.800 (100 – 12.300)	18 / 19
Neutrófilos	11 / 45	5.400 (0 – 21.000)	10 / 45
Neutropenia	7 / 45	-	6 / 7
Neutrofilia	4 / 45	-	4 / 4
Trombopenia	9 / 45	90.300 (10.500 – 13.700)	9 / 9
Trombocitosis	8 / 45	629.150 (501.900 – 80.000)	5 / 8
PT prolongado	9 / 35	-	-
PTT prolongado	10 / 35	-	-

PCR: Proteína C reactiva. VSG: Velocidad de sedimentación globular. LDH: lactato deshidrogenasa. BNP: Péptido natriurético cerebral. PTT: tiempo de protrombina. PTT: tiempo parcial de tromboplastina.

Imágenes diagnósticas

Se realizaron radiografías de tórax a todos los pacientes, de las cuales 38 (82,6 %) fueron reportadas como anormales; de la totalidad de radiografías anormales 26 presentaron un único hallazgo, correspondiendo el restante a múltiples hallazgos de manera simultánea (Tabla 9).

Tabla 9. Imágenes diagnósticas de los pacientes incluidos en el estudio

Radiografía de tórax	n = 46	
Opacidades alveolares, n (%)	12	26,1
Engrosamiento intersticial peribroncovascular, n (%)	10	21,
Opacidades en vidrio esmerilado, n (%)	9	19,67
Atelectasias, n (%)	6	13,0
Cardiomegalia, n (%)	1	2,2
Aumento de la densidad del parénquima pulmonar inespecífico, n (%)	1	2,2

Manejo

En la Tabla 10 se ilustra el manejo que recibieron los 46 pacientes. Como datos que se obtuvieron cabe destacar que solo un paciente fue manejado sin oxígeno ni soporte respiratorio; la mayoría de los pacientes recibió oxigenoterapia convencional (91,3 %), de los cuales 3 necesitaron aumento de flujo a máscara de no reinhalación (6,52 %) y 32 progresaron a empleo de soporte respiratorio (69,56 %). Tres pacientes requirieron desde su ingreso empleo de soporte respiratorio, correspondiendo a cánula nasal de alto flujo uno de ellos y los otros a ventilación mecánica invasiva.

De los 35 pacientes que requirieron soporte respiratorio, en 34 reportaron el índice de SF (saturación de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno). En el 82,4 % su resultado fue menor o igual a 264 (trastorno de la oxigenación). A 25 pacientes se les realizó el índice de PF (presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno) de los cuales el 80 % presentaron un valor menor o igual a 300 (trastorno de la oxigenación) lo que corroboró la necesidad de soporte. De los 18 pacientes ventilados solamente se les registro índice de oxigenación a 8; en 2 de ellos se reportó un resultado del índice entre 4 a 8 (trastorno leve), en dos casos el IO fue entre 9 a 16 (trastorno moderado) y en cuatro un IO mayor a 16 (trastorno severo).

Tabla 10. Características de manejo de los pacientes incluidos en el estudio

Manejo	n = 46	
Oxigenoterapia convencional, n (%)	42	91,3
Máscara de no reinhalación, n (%)	3	6,5
Empleo soporte respiratorio, n (%)	35	76,1
Cánula nasal de alto flujo	27	58,8
Ventilación mecánica no invasiva con máscara facial	1	2,2
Ventilación mecánica invasiva	18	39,1
Ventilación de alta frecuencia oscilatoria	2	3,5
Empleo de 2 o más tipos de soporte respiratorio, n (%)		
CNAF + MF + VMI	1	2,2
CNAF + VMI	10	21,7
CNAF + VMI + VAFO	1	2,2

Manejo	n = 46	
	VMI + VAFO	1
Uso de soporte vasoactivo, n (%)	15	32,6
Uso de metilprednisolona, n (%)	21	45,7
Uso de dexametasona, n (%)	17	40,0
Uso de inmunoglobulina, n (%)	15	32,6
Uso de antiagregante plaquetario, n (%)	6	13,0
Uso de anticoagulación profiláctica, n (%)	19	41,0
Uso de anticoagulación terapéutica, n (%)	1	2,2

** CNAF: Cánula nasal de alto flujo, MF: máscara facial, VMI: ventilación mecánica invasiva, VAFO: Ventilación de alta frecuencia oscilatoria.

Desenlaces

Identificamos que los cuadros de severidad estaban dados principalmente por SDRA, MIS-C y choque séptico, la mayoría de los pacientes presentaron una asociación entre 2 o más desenlaces, y no se registró mortalidad para ningún paciente. Aunque fueron más los casos de MIS-C en mayores de 1 año (72 %), la probabilidad de desarrollarlo fue mayor en el grupo de menores de 1 año. Los resultados se presentan en la **Tabla 11**.

Tabla 11. Desenlaces de los pacientes incluidos en el estudio

Desenlaces	n = 46	
	SDRA, n (%)	10
SDRA + MIS-C	9	19,5
SDRA+ choque séptico	7	15,2
SDRA + choque cardiogénico	5	4,3
SDRA + choque séptico + choque cardiogénico + MIS-C	5	10,9
SDRA + choque séptico + MIS-C	2	4,3
SDRA (sin otro desenlace)	1	2,2
MIS-C o SIMS-TAC, n (%)	20	43,0
MIS-C + choque cardiogénico	19	41,4
MIS-C + choque séptico	12	26,2
MIS-C (sin otro desenlace)	6	13,0
MIS-C + choque cardiogénico + choque séptico	1	2,2
Choque séptico, n (%)	16	34,7
Choque séptico (sin otro desenlace)	2	4,3
Choque séptico + choque cardiogénico	1	2,2
Choque cardiogénico, n (%)	7	15,2
Choque cardiogénico (sin otro desenlace)	0	0,0

De los 20 pacientes que cursaron con MIS-C, 12 (60 %) no tenían antecedentes médicos. De los 4 pacientes con cardiopatía congénita 1 desarrolló MIS-C y el único paciente con inmunodeficiencia cursó con MIS-C y choque séptico. Respecto al estado nutricional de los 20 pacientes con MIS-C solo 5 tenían un estado nutricional normal correspondiendo el restante a obesidad (n 4, 20 %), sobrepeso (n 4,20 %), desnutrición aguda (n 3, 15 %), riesgo de desnutrición aguda (2, 10 %) y riesgo de sobrepeso (2,10 %).

8. DISCUSIÓN

Desde el inicio de la pandemia la infección por SARS CoV-2 ha sido un tema de gran interés de estudio, no solo por la profunda incertidumbre que generó en un comienzo, sino por el conocimiento creciente al respecto de los diferentes síndromes clínicos y su repercusión en morbilidad y mortalidad. De este planteamiento surgió la necesidad de caracterizar la población de pacientes en cuidado intensivo pediátrico del presente estudio. En este se describieron las características demográficas, clínicas, paraclínicas, de manejo y los desenlaces de 46 pacientes entre 1 mes y 18 años con diagnóstico de infección por SARS CoV-2 que requirieron hospitalización en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos en el Hospital Universitario San Ignacio de Bogotá (HUSI).

En países de Latinoamérica las condiciones sociodemográficas de los pacientes con infección por SARS CoV-2 y sus familias parecen jugar un rol importante en el curso de la enfermedad y su gravedad (60). De nuestro estudio llama la atención, considerando estas condiciones demográficas, que los pacientes procedentes de áreas cercanas a Bogotá tuvieron un tiempo entre inicio de los síntomas e ingreso al hospital mayor, pudiendo reflejar condiciones de acceso a servicios de salud e impacto en detección y manejo oportuno para prevención de complicaciones, que ameritan ser estudiadas a profundidad.

Con respecto a las características demográficas, se encontró un leve predominio de la infección en hombres frente a mujeres, similar a lo descrito en la mayoría de estudios en pediatría que mencionan un predominio de la infección y complicaciones en hombres, con una distribución por edad similar a la encontrada en nuestro estudio (8,20,40). Para nuestro país los datos son muy similares según el comportamiento descrito en el registro de casos del Instituto Nacional de Salud, con una mayor proporción de pacientes que corresponden al grupo de mayores de un año de edad (7).

Por otra parte, los hallazgos de las manifestaciones clínicas son concordantes con algunas de las grandes revisiones sistemáticas de la literatura realizadas en la población pediátrica (21,23), puesto que encontramos que los síntomas de presentación fueron en su mayoría respiratorios (tos, rinitis y bronco-obstrucción) y gastrointestinales (diarrea, vómito y dolor abdominal), seguido de neurológicos, principalmente cefalea; no todos los pacientes presentaron fiebre, y el tiempo de duración no se relacionó con la severidad del cuadro. Los síntomas identificados se relacionan con la severidad de los cuadros clínicos como condicionante para ingreso a cuidados intensivos, similar a lo descrito en la literatura (9,20).

En relación al diagnóstico, en la mayoría de pacientes del presente estudio se confirmó la infección mediante identificación simultánea de múltiples patógenos por pruebas moleculares respiratorias, probablemente por la gravedad de presentación acorde a las rutas de atención de la institución. Cabe destacar que ninguno de los pacientes tuvo reporte positivo de prueba de antígeno para detección de la infección dado que no hacía parte del algoritmo institucional. No obstante, hay que tener en cuenta que actualmente se han propuesto nuevas estrategias en términos de costo efectividad para implementar en uso de antígenos como prueba confirmatoria, especialmente durante la primera semana de inicio de los síntomas (61).

Reconocemos que nuestros hallazgos están ampliamente influenciados por la variación de la infección y del abordaje de estos pacientes a medida que se desarrollaba el

conocimiento en el área. Se sabe que, aunque inicialmente hubo un aumento exponencial del número de casos con un gran registro de mortalidad, tras el desarrollo de guías de manejo, la vacunación masiva de la población y la variación de sepa del SARS CoV-2 en el segundo periodo de la pandemia (entre 2021 y 2022), hubo una disminución rápida en su transmisión, carga de enfermedad y mortalidad asociada. En este sentido, la información disponible para el personal de salud fue cambiante durante el tiempo y por ende la aproximación diagnóstica, los paraclínicos solicitados y el manejo instaurado también lo fue, en búsqueda del mejor abordaje del paciente. Un ejemplo de ello lo reflejan las guías del Colegio Americano de Reumatología, de la ACIN, con tres versiones en 2 años, y el CDC, con constantes en un periodo corto de tiempo (13).

Dentro de los registros de paraclínicos se destacan las limitaciones por la no disponibilidad de guías ni unificación de conceptos en relación a los laboratorios que se tomaban al ingreso y durante la estancia en cuidado intensivo de los pacientes con infección por SARS CoV-2, lo que resulta en una gran variabilidad de resultados entre pacientes a lo largo de los dos años de pandemia estudiados, especialmente en paraclínicos de severidad como la ferritina, LDH, troponina, dímero D y proBNP. Aun así, podemos mostrar que los resultados en paraclínicos y marcadores de severidad son similares a los trabajos publicados hasta el momento (23,44,53).

Cabe considerar, por otra parte, que las medidas de aislamiento y control de infecciones instauradas al inicio de la pandemia tuvieron una gran influencia en la reducción de la circulación de virus respiratorios durante este periodo, sin embargo, las infecciones polivirales hicieron su expresión después de la pandemia (62,63), esto en nuestro caso se puede explicar por una mayor preocupación del grupo tratante por su detección y la disponibilidad de pruebas moleculares de identificación simultánea de múltiples patógenos. En el presente estudio se identificó que 12 pacientes presentaban coinfección con otros virus, hallazgo fundamentalmente relevante en relación al tiempo de presentación posterior a la pandemia pues 11 de ellos se presentaron entre abril del 2021 y marzo del 2022, es decir, en el segundo periodo de la pandemia, lo cual es posible que tenga implicaciones en términos de diagnósticos diferenciales, manejo, gravedad y pronóstico y requiere estudios adicionales.

Los tiempos de estancia hospitalaria tan variables entre pacientes que identificamos en nuestro estudio pueden obedecer a las características dinámicas propias de atención de las unidades de cuidados intensivos, al ser estas áreas de atención multidisciplinarias abiertas en las que no es posible tener un cálculo aproximado de días de estancia, por variables no necesariamente relacionadas con el evento agudo.

Como se ha descrito en múltiples publicaciones, la población pediátrica tiene menor posibilidad de desarrollar enfermedad grave y mortalidad, desenlaces que se ven influenciados en algunas ocasiones por factores de riesgo asociados que pueden modificar el curso normal de la enfermedad (17,41,51,53). En nuestro estudio, si bien se identificó que la mayoría de los pacientes no tenían una condición médica previa, se destaca un gran predominio de estado nutricional anormal con sobrepeso, obesidad y desnutrición aguda, similar a lo que se reporta en la literatura (19,21,64). La obesidad y el sobrepeso se relacionan fisiológicamente con una mayor respuesta inflamatoria, lesión endotelial, y activación de macrófagos, que pueden explicar la elevación de biomarcadores y el desarrollo de gravedad (65). Por otro lado, dentro de los hallazgos más relevantes encontrados, se destaca que no hubo ningún registro de muerte en la población a pesar de

los cuadros de severidad, lo cual refleja la mortalidad descrita entre 0,1 a 9 % a nivel nacional y mundial en la población pediátrica (7,40,53).

La última versión de la guía del Colegio Americano de Reumatología para el síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado con SARS CoV-2 e hiperinflamación en COVID-19 pediátrico plantea un manejo escalonado en pacientes hospitalizados acorde a la presentación y la gravedad del cuadro, con oxigenoterapia y/o soporte respiratorio en caso de ser necesario, como primera línea esteroide sistémico, inmunomoduladores en casos refractarios, y anticoagulación o antiagregante en casos específicos (66). Dentro del manejo encontramos que no fue homogéneo en toda la población, especialmente en relación al uso de anticoagulación profiláctica y terapéutica y el uso de antiagregante. La diferencia identificada en nuestro estudio con respecto a los manejos establecidos al inicio de la pandemia pueden ser una expresión de la incertidumbre y los esfuerzos del personal de salud por acoplarse a la variabilidad de manejos y la abundancia de guías propuestas en ese momento, sin tener certeza del tratamiento apropiado para estos pacientes. Pareciera haber un antes y un después en el manejo de pacientes con infección por SARS CoV-2 grave tras la introducción de consensos internacionales mostrando una mayor adherencia a las guías y por ende un manejo uniforme en los pacientes (51,57).

En relación a la oxigenoterapia y el soporte respiratorio, en nuestro estudio identificamos que la mayoría de los pacientes requirieron uso de oxigenoterapia convencional, y en casos refractarios se fue aumentando a soporte respiratorio hasta llegar al uso de ventilación mecánica invasiva. Solo en casos muy graves fue necesario el uso de soporte respiratorio invasivo o no invasivo desde su ingreso. Así mismo, notamos que, aunque no se disponen de todos los datos, los índices de SF y PF alterados pueden resultar útiles en la predicción de la severidad del compromiso pulmonar y del requerimiento de soporte respiratorio avanzado.

Cabe anotar que el presente estudio fue planteado con la definición inicial de MIS-C del CDC y la OMS del 2020, y los datos recolectados de historias clínicas cumplían con dichos criterios para el diagnóstico. Actualmente los criterios han sido modificados por el CDC teniendo en cuenta la variedad de diagnósticos diferenciales con síndromes hiperinflamatorios pediátricos, planteando una definición sin buscar reemplazar el juicio clínico del profesional. En este sentido se sugiere tener en cuenta las variables clínicas, paraclínicas y estudios de imágenes en el diagnóstico de MIS-C para tomar decisiones de manejo adecuadas y no basarse únicamente en los criterios establecidos (67).

Es muy valioso resaltar que a pesar de que identificamos una variabilidad de resultados en relación al abordaje de estos pacientes durante el transcurso de la pandemia, con un predominio en el uso de anticoagulación profiláctica al inicio vs antiagregación plaquetaria al final, y resulta importante contar con estos datos para identificar puntos de intervención y mejora en la atención de esta población. Se contempla que esta caracterización de la población descrita permita hacer una aproximación a las necesidades médicas en términos epidemiológicos, preventivos, diagnósticos y terapéuticos, y ser la base para establecer rutas de atención y manejo. Así mismo, se espera que sirva como base para planteamiento de protocolos, guías, intervenciones y generar hipótesis para futuras investigaciones en el área.

Consideramos que este estudio tiene algunas limitantes dentro de las cuales resaltamos que a pesar de ser el HUSI un hospital de alta complejidad centro de referencia regional,

la homogeneidad sociodemográfica de la población estudiada no representa a toda la población colombiana. Sin duda es muy importante tener en cuenta que desde que se dio la infección por SARS CoV-2, han surgido diferentes variantes del virus de manera secuencial, con diferente virulencia, transmisibilidad y respuestas inmunitaria del huésped, que sumado al inicio de vacunación en adultos y en niños, pudo haber modificado en todo el mundo el comportamiento del virus, su presentación y gravedad (65), lo cual se identifica como limitante de nuestro estudio al no diferenciar el comportamiento del virus en estas condiciones.

9. CONCLUSIÓN

Los pacientes incluidos permitieron hacer una caracterización de las condiciones demográficas, clínicas, paraclínicas, manejo y desenlaces. Se identificó una gran heterogeneidad en el compromiso clínico, paraclínico y en el manejo. Las características clínicas más frecuentes fueron fiebre, síntomas respiratorios y síntomas gastrointestinales. Hubo una gran variabilidad en tiempos de estancia hospitalaria en probable relación con la heterogeneidad del comportamiento clínico de esta población. Se encontró un número importante de complicaciones relacionadas con la infección: los pacientes menores de 1 año de edad, aquellos con estado nutricional anormal (obesidad, sobrepeso y desnutrición) y con antecedente médico de asma y cardiopatía congénita. A pesar de la gravedad de la enfermedad no se presentaron desenlaces fatales. El desenlace de gravedad más frecuentemente descrito fue el MIS-C seguido del choque séptico y SDRA lo que generó un reto importante a la hora del diagnóstico diferencial y las estrategias terapéuticas.

Se destaca la necesidad de crear guías de orientación a los profesionales de salud en situaciones de emergencia como lo fue la pandemia por SARS CoV-2 con el fin de realizar abordajes y manejos efectivos y prácticos de estos pacientes. Resaltamos la importancia de la descripción y caracterización a nivel institucional, siendo esta una aproximación que nos permitió hacer una recopilación de datos detallados sobre nuestra población, por lo que resulta necesario continuar con la realización de estudios para aproximarse al conocimiento de los factores que pudieran relacionarse con los desenlaces desfavorables por infección por SARS CoV-2 en población pediátrica.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Ding Y, Yan H, Guo W. Clinical Characteristics of Children With COVID-19: A Meta-Analysis. *Front Pediatr.* 3 de julio de 2020;8:431.
2. Jiang L, Tang K, Levin M, Irfan O, Morris SK, Wilson K, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis.* noviembre de 2020;20(11):e276-88.
3. Zhang L, Peres TG, Silva MVF, Camargos P. What we know so far about Coronavirus Disease 2019 in children: A meta-analysis of 551 laboratory-confirmed cases. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(8):2115-27.
4. Bolaños-Almeida CE, Espitia Segura OM. Clinical and Epidemiologic Analysis of COVID-19 Children Cases in Colombia PEDIACOVID. *Pediatr Infect Dis J.* enero de 2021;40(1):e7-11.
5. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *The Lancet.* 15 de febrero de 2020;395(10223):470-3.
6. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. [citado 14 de abril de 2021]. Disponible en: <https://covid19.who.int>
7. Coronavirus Colombia [Internet]. [citado 14 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/Noticias/paginas/coronavirus.aspx>
8. Malik YS, Kumar N, Sircar S, Kaushik R, Bhat S, Dhama K, et al. Coronavirus Disease Pandemic (COVID-19): Challenges and a Global Perspective. *Pathogens.* 28 de junio de 2020;9(7):519.
9. Antúñez-Montes OY, Escamilla MI, Figueroa-Uribe AF, Arteaga-Menchaca E, Lavariega-Saráchaga M, Salcedo-Lozada P, et al. COVID-19 and Multisystem Inflammatory Syndrome in Latin American Children: A Multinational Study. *Pediatr Infect Dis J.* enero de 2021;40(1):e1-6.
10. Gã F. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. 2020;4:9.
11. Xu Y, Li X, Zhu B, Liang H, Fang C, Gong Y, et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med.* abril de 2020;26(4):502-5.
12. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA.* 14 de abril de 2020;323(14):1406.
13. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [citado 18 de abril de 2021]. Healthcare Workers. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>
14. Viner RM, Mytton OT, Bonell C, Melendez-Torres GJ, Ward J, Hudson L, et al. Susceptibility to SARS-CoV-2 Infection Among Children and Adolescents Compared With Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 1 de febrero de 2021;175(2):143.
15. Zhu Y, Bloxham CJ, Hulme KD, Sinclair JE, Tong ZWM, Steele LE, et al. A meta-analysis on the role of children in SARS-CoV-2 in household transmission clusters. *medRxiv.* 4 de diciembre de 2020;2020.03.26.20044826.
16. Li X, Xu W, Dozier M, He Y, Kirolos A, Theodoratou E. The role of children in transmission of SARS-CoV-2: A rapid review. *J Glob Health.* junio de 2020;10(1):011101.
17. Tsankov BK, Allaire JM, Irvine MA, Lopez AA, Sauvé LJ, Vallance BA, et al. Severe COVID-19 Infection and Pediatric Comorbidities: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Infect Dis.* febrero de 2021;103:246-56.
18. Graff K, Smith C, Silveira L, Jung S, Curran-Hays S, Jarjour J, et al. Risk

- Factors for Severe COVID-19 in Children. *Pediatr Infect Dis J*. abril de 2021;40(4):e137-45.
19. Maltezou HC, Magaziotou I, Dedoukou X, Eleftheriou E, Raftopoulos V, Michos A, et al. Children and Adolescents With SARS-CoV-2 Infection: Epidemiology, Clinical Course and Viral Loads. *Pediatr Infect Dis J*. diciembre de 2020;39(12):e388-92.
 20. Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, Riggs BJ, Ross CE, McKiernan CA, et al. Characteristics and Outcomes of Children With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units. *JAMA Pediatr*. 1 de septiembre de 2020;174(9):868.
 21. Choi JH, Choi SH, Yun KW. Risk Factors for Severe COVID-19 in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Korean Med Sci*. 2022;37(5):e35.
 22. Qi K, Zeng W, Ye M, Zheng L, Song C, Hu S, et al. Clinical, laboratory, and imaging features of pediatric COVID-19. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 16 de abril de 2021 [citado 22 de abril de 2021];100(15). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8052054/>
 23. Mansourian M, Ghandi Y, Habibi D, Mehrabi S. COVID-19 infection in children: A systematic review and meta-analysis of clinical features and laboratory findings. *Arch Pediatr*. abril de 2021;28(3):242-8.
 24. Nijman RG, De Guchteneere A, Koletzko B, Ross Russell R, Copley S, Titomanlio L, et al. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Statement by the Pediatric Section of the European Society for Emergency Medicine and European Academy of Pediatrics. *Front Pediatr*. 28 de agosto de 2020;8:490.
 25. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 23 de julio de 2020;383(4):334-46.
 26. Maldonado AD, González CAP, Arroyave CPB, Ramos DCM, Marín DCO, Medina EL, et al. EXPERTOS PARTICIPANTES EN EL DESARROLLO DEL CONSENSO SECCIÓN VI. POBLACIÓN PEDIÁTRICA. :50.
 27. Farias L de PG de, Fonseca EKUN, Strabelli DG, Loureiro BMC, Neves YCS, Rodrigues TP, et al. Imaging findings in COVID-19 pneumonia. *Clinics*. 2020;75:e2027.
 28. Romberg EK, Menashe SJ, Kronman MP, Tang ER, Stanescu AL, Otto RK, et al. Pediatric radiologic manifestations of COVID-19. *Clin Imaging*. julio de 2021;75:165-70.
 29. Ugas-Charcape CF, Ucar ME, Almanza-Aranda J, Rizo-Patrón E, Lazarte-Rantes C, Caro-Domínguez P, et al. Pulmonary imaging in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a series of 140 Latin American children. *Pediatr Radiol* [Internet]. 1 de abril de 2021 [citado 18 de abril de 2021]; Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00247-021-05055-2>
 30. Ilundain López de Munain A, Jimenez Veintemilla C, Herranz Aguirre M, Viguria Sánchez N, Ramos-Lacuey B, Urretavizcaya-Martínez M, et al. Chest radiograph in hospitalized children with COVID-19. A review of findings and indications. *Eur J Radiol Open*. 2021;8:100337.
 31. European Centre for Disease Prevention and Control [Internet]. [citado 23 de abril de 2021]. Laboratory support for COVID-19 in the EU/EEA. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/novel-coronavirus/laboratory-support>
 32. Zhang W, Du RH, Li B, Zheng XS, Yang XL, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect*. 1 de enero de 2020;9(1):386-9.

33. Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol* [Internet]. 13 de abril de 2020 [citado 23 de abril de 2021]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7228300/>
34. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *Pediatr Infect Dis J*. mayo de 2020;39(5):355-68.
35. World Health Organization. SARS-CoV-2 antigen-detecting rapid diagnostic tests. 2020.
36. Yongchen Z, Shen H, Wang X, Shi X, Li Y, Yan J, et al. Different longitudinal patterns of nucleic acid and serology testing results based on disease severity of COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect*. 1 de enero de 2020;9(1):833-6.
37. Rostad CA, Chahroudi A, Mantus G, Lapp SA, Teherani M, Macoy L, et al. Quantitative SARS-CoV-2 Serology in Children With Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C). *Pediatrics*. diciembre de 2020;146(6):e2020018242.
38. Long QX, Liu BZ, Deng HJ, Wu GC, Deng K, Chen YK, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med*. junio de 2020;26(6):845-8.
39. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. LINEAMIENTOS PARA EL USO DE PRUEBAS MOLECULARES RT-PCR, PRUEBAS DE ANTÍGENO Y PRUEBAS SEROLÓGICAS PARA SARS-CoV-2 (COVID-19) EN COLOMBIA. 2020.
40. Eastin C, Eastin T. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *J Emerg Med*. abril de 2020;58(4):712-3.
41. Fernández-Sarmiento J, De Souza D, Jabornisky R, Gonzalez GA, Arias López M del P, Palacio G. Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): a narrative review and the viewpoint of the Latin American Society of Pediatric Intensive Care (SLACIP) Sepsis Committee. *BMJ Paediatr Open*. febrero de 2021;5(1):e000894.
42. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*. junio de 2020;46(6):1099-102.
43. Rello J, Storti E, Belliato M, Serrano R. Clinical phenotypes of SARS-CoV-2: implications for clinicians and researchers. *Eur Respir J*. mayo de 2020;55(5):2001028.
44. Lee PY, Day-Lewis M, Henderson LA, Friedman KG, Lo J, Roberts JE, et al. Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest*. 5 de octubre de 2020;130(11):5942-50.
45. Yassin A, Nawaiseh M, Shaban A, Alsherbini K, El-Salem K, Soudah O, et al. Neurological manifestations and complications of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. diciembre de 2021;21(1):138.
46. American Academy of Pediatrics. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Interim Guidance [Internet]. [citado 23 de abril de 2021]. Disponible en: <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-interim-guidance/>
47. Centers for Disease Control and Prevention. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [citado 23 de abril de 2021]. Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Disponible en: <https://www.cdc.gov/mis-c/hcp/>

Formatted: English (United States)

48. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19 [Internet]. [citado 14 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
49. Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19.
50. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. abril de 2021 [citado 16 de abril de 2021];73(4). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.41616>
51. Harwood R, Allin B, Jones CE, Whittaker E, Ramnarayan P, Ramanan AV, et al. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. *Lancet Child Adolesc Health*. febrero de 2021;5(2):133-41.
52. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med*. 23 de julio de 2020;383(4):347-58.
53. Acevedo L, Piñeres-Olave BE, Niño-Serna LF, Mazillo-Vega L, Gómez IJA, Chacón S, et al. Mortality and Clinical Characteristics of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) associated with COVID-19 in critically ill patients: an observational multicenter study (MISCO STUDY) [Internet]. In Review; 2021 abr [citado 24 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.researchsquare.com/article/rs-388266/v1>
54. González-Dambrasuskas S, Vásquez-Hoyos P, Camporesi A, Díaz-Rubio F, Piñeres-Olave BE, Fernández-Sarmiento J, et al. Pediatric Critical Care and COVID-19. *Pediatrics*. septiembre de 2020;146(3):e20201766.
55. on behalf of the Rheumatology Study Group of the Italian Pediatric Society, Cattalini M, Della Paolera S, Zunica F, Bracaglia C, Giangreco M, et al. Defining Kawasaki disease and pediatric inflammatory multisystem syndrome-temporally associated to SARS-CoV-2 infection during SARS-CoV-2 epidemic in Italy: results from a national, multicenter survey. *Pediatr Rheumatol*. diciembre de 2021;19(1):29.
56. World Health Organization. Living guidance for clinical management of COVID-19. 2021.
57. McArdle AJ, Vito O, Patel H, Seaby EG, Shah P, Wilson C, et al. Treatment of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *N Engl J Med*. 16 de junio de 2021;NEJMoa2102968.
58. Son MBF, Murray N, Friedman K, Young CC, Newhams MM, Feldstein LR, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children — Initial Therapy and Outcomes. *N Engl J Med*. 16 de junio de 2021;NEJMoa2102605.
59. Recommendations for the initial management of multisystem inflammatory syndrome temporally related to COVID-19, in children and adolescents. *Arch Argent Pediatr* [Internet]. 1 de diciembre de 2020 [citado 24 de abril de 2021];118. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2020/v118n6a15e.pdf>
60. Socioeconomic and Racial and/or Ethnic Disparities in Multisystem Inflammatory Syndrome - PubMed [Internet]. [citado 14 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33602802/>
61. Dinnes J, Sharma P, Berhane S, van Wyk SS, Nyaaba N, Domen J, et al. Rapid, point-of-care antigen tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Infectious*

- Diseases Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 22 de julio de 2022 [citado 14 de mayo de 2023];2022(7). Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013705.pub3>
62. Krumbein H, Kümmel LS, Fragkou PC, Thölken C, Hünnerbein BL, Reiter R, et al. Respiratory viral co-infections in patients with COVID-19 and associated outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol* [Internet]. enero de 2023 [citado 16 de mayo de 2023];33(1). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rmv.2365>
63. Chuang YC, Lin KP, Wang LA, Yeh TK, Liu PY. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Respiratory Syncytial Virus Infection: A Narrative Review. *Infect Drug Resist.* enero de 2023;Volume 16:661-75.
64. Ward JL, Harwood R, Smith C, Kenny S, Clark M, Davis PJ, et al. Risk factors for PICU admission and death among children and young people hospitalized with COVID-19 and PIMS-TS in England during the first pandemic year. *Nat Med.* enero de 2022;28(1):193-200.
65. Zhang H, Sun Y, Wang Y, Yazici D, Azkur D, Ogulur I, et al. Recent developments in the immunopathology of COVID -19. *Allergy.* febrero de 2023;78(2):369-88.
66. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 3. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. abril de 2022 [citado 14 de mayo de 2023];74(4). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.42062>
67. Melgar M, Lee EH, Miller AD, Lim S, Brown CM, Yousaf AR, et al. Council of State and Territorial Epidemiologists/CDC Surveillance Case Definition for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with SARS-CoV-2 Infection — United States. *MMWR Recomm Rep.* 16 de diciembre de 2022;71(4):1-14.

11 ANEXOS

Anexo 1. Variables

Características demográficas

Variable	Definición	Escala de medición	Unidad de medida o categoría
Edad	Tiempo desde el nacimiento hasta la inclusión del estudio	Razón	Meses hasta el primer año de edad o años después del primer año de edad
Sexo	Sexo biológico	Nominal	Femenino Masculino
Peso	Peso en kilogramos redondeado hacia arriba (si decimal ≥ 5)	Razón	Kilogramos
Talla	Talla en centímetros	Razón	Centímetros
Estado nutricional	Acorde a clasificación de la OMS en relación al peso para la talla en menores de 5 años y en relación al IMC (índice de masa corporal) para la edad en mayores de 5 años	Nominal	Desnutrición aguda ($P/T \leq -2DE$) Riesgo de desnutrición aguda ($P/T < -1 DE$ y $> -2 DE$) Normal (P/T o $IMC/E < -1$ y $< 1 DE$) Riesgo de sobrepeso ($P/T < 1 DE$ y $< 2 DE$) Sobrepeso ($P/T > 2 DE$ y $< 3 DE$ o $IMC/E > 1$ y $< 2 DE$) Obesidad ($P/T \geq 3 DE$ o $IMC/E \geq 2 DE$)
Procedencia	Lugar de residencia habitual	Nominal	Nombre del departamento o municipio de procedencia
Contacto previo con paciente con COVID-19	Contacto estrecho con persona diagnosticada con COVID-19 en las 4 semanas previas al inicio de los síntomas según los criterios del CDC	Nominal	Si No
Etnia	Registro de pertenencia a una etnia	Nominal	Nombre de la etnia en caso de pertenencia

Tiempos de estancia

Variable	Definición	Escala de medición	Unidad de medida o categoría
Tiempo entre inicio de los síntomas e ingreso al HUSI	Tiempo transcurrido desde la fecha de inicio de los síntomas y la fecha de ingreso a la institución	Razón	Número de días
Tiempo entre inicio de los síntomas e ingreso a UCIP	Tiempo transcurrido desde la fecha de inicio de los síntomas y la fecha de ingreso a la UCIP	Razón	Número de días
Tiempo de estancia en UCIP	Tiempo transcurrido desde el ingreso hasta el egreso de UCIP	Razón	Número de días
Tiempo de estancia hospitalaria	Tiempo transcurrido desde el ingreso hasta el egreso de HUSI	Razón	Número de días

Presentación clínica

Variable	Definición	Escala de medición	Unidad de medida o categoría
Días de fiebre	Tiempo transcurrido en días continuos con temperatura	Razón	Número de días

	mayor o igual a 38° C previo al ingreso a UCIP		
Modo de presentación	Sistema comprometido inicialmente por la infección	Nominal	Asintomático, respiratorio, gastrointestinal, cutáneo y mucoso, neurológico, cardiovascular
Condiciones médicas asociadas diagnosticadas previamente	Diagnóstico de enfermedad preexistente establecido por el pediatra registrado en la historia clínica (diagnóstico CIE-10)	Nominal	Desnutrición proteicoenergética, obesidad no especificada, malformación congénita del corazón, enfermedad de las vías respiratorias superiores, otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, inmunodeficiencia, cáncer, insuficiencia renal crónica
Compromiso de piel y mucosas	Manifestaciones que afecten piel y/o mucosas al ingreso a UCIP o durante su estancia en el hospital	Nominal	Inflamación mucocutánea Edema manos y/o pies Inyección conjuntival Erupción cutánea Púrpura
Compromiso gastrointestinal	Manifestaciones que afecten el tracto gastrointestinal al ingreso a UCIP o durante su estancia en el hospital	Nominal	Diarrea Vómito Dolor abdominal
Compromiso neurológico	Manifestaciones que afecten el sistema nervioso al ingreso a UCIP o durante su estancia en el hospital	Nominal	Cefalea Convulsiones Alteración estado de conciencia Accidente cerebrovascular
Compromiso renal	Manifestaciones que afecten el sistema renal al ingreso a UCIP o durante su estancia en el hospital	Nominal	Sobrecarga de líquidos Hematuria Lesión renal aguda por criterios KDIGO ¹
Compromiso cardiovascular	Manifestaciones que afecten el sistema cardiovascular al ingreso a UCIP o durante su estancia en el hospital	Nominal	Choque Hallazgos ecocardiográficos de: FEVI \leq 55%, dilatación coronaria y/o aneurismas, alteración valvular, pericarditis, derrame pericárdico Arritmias Elevación BNP o Pro-BNP Elevación de troponina I
Compromiso respiratorio	Manifestaciones que afecten el sistema respiratorio al ingreso o durante su estancia en el hospital	Nominal	Síntomas respiratorios altos Laringotraqueitis Síndrome bronco obstructivo Neumonía SDRA Tromboembolismo pulmonar
Compromiso hematológico	Manifestaciones que el sistema hematológico al ingreso o durante su estancia en el hospital	Nominal	Coagulación intravascular diseminada clínica Linfadenopatías

Paraclínicos

1. Anexo 2 criterios clasificación KDIGO para lesión renal aguda

Variable	Definición	Escala de medición	Unidad de medida o categoría
Tipo de prueba diagnóstica ²	Prueba realizada con la cual se confirmó el diagnóstico de infección por SARS CoV-2	Nominal	RT-PCR Identificación simultánea de múltiples patógenos por pruebas moleculares respiratorias Anticuerpos Ig M y/o Ig G SARS CoV-2 (COVID-19)
Positivización de la prueba durante estancia	Prueba diagnóstica positiva durante su estancia teniendo una prueba diagnóstica previamente negativa desde su ingreso	Nominal	Si No
Proteína C reactiva	Valor de proteína C reactiva al ingreso a UCIP	Razón	Valor en mg/dl
Tiempo entre valor normal y valor máximo en Proteína C reactiva	Tiempo transcurrido desde la fecha de valor de ingreso y la fecha de valor alterado registrado (mayor a 0.5 mg/dl)	Razón	Número de días
Velocidad de sedimentación globular (VSG)	Valor de VSG al ingreso a UCIP	Razón	Valor en mm/h
Tiempo entre valor normal y valor alterado de VSG	Tiempo transcurrido desde la fecha de valor normal y la fecha de valor alterado (por encima de 20 mm/h)	Razón	Número de días
Procalcitonina	Medición de procalcitonina al ingreso a UCIP	Razón	Valor en ng/ml
Tiempo entre valor normal y valor alterado de procalcitonina	Tiempo transcurrido desde la fecha de valor normal y la fecha de valor alterado (por encima de 0.5 ng/ml)	Razón	Número de días
Ferritina	Medición de niveles de ferritina al ingreso a UCIP	Razón	Valor en ng/ml
Tiempo entre valor normal y valor alterado de ferritina	Tiempo transcurrido desde la fecha de valor normal y la fecha de valor alterado (por encima de 120 ng/ml)	Razón	Número de días
Dímero D	Medición de dímero D al ingreso a UCIP	Razón	Valor en ng/ml
Tiempo entre valor normal y valor alterado de dímero D	Tiempo transcurrido desde la fecha de valor normal y la fecha de valor alterado (por encima de 500 ng/ml)	Razón	Número de días
Lactato deshidrogenasa (LDH)	Medición de LDH al ingreso a UCIP	Razón	Valor en U/l
Tiempo entre valor normal y valor alterado de LDH	Tiempo transcurrido desde la fecha de valor normal y la fecha de valor alterado (por encima de 271 U/l)	Razón	Número de días
Fibrinógeno	Medición de fibrinógeno al ingreso a UCIP	Razón	Valor en mg/dl
Tiempo entre valor normal y valor alterado de fibrinógeno	Tiempo transcurrido desde la fecha de valor normal y la fecha de valor alterado (por encima de 393 mg/dl, por debajo de 150 mg/dl)	Razón	Número de días
Tiempo de protrombina (PT)	Medición de tiempo de protrombina (PT) al ingreso a UCIP	Razón	Valor en segundos

2. Anexo 3 Tipo de muestra y método de análisis para diagnóstico de infección por SARS CoV-2 establecidos en HUSI

Tiempo entre valor normal y valor alterado del PT	Tiempo transcurrido desde la fecha de valor normal y la fecha de valor alterado (por encima de 2 segundos del control el día referido por el laboratorio)	Razón	Número de días
Tiempo parcial de tromboplastina (PTT)	Medición de tiempo parcial de tromboplastina (PTT) al ingreso a UCIP	Razón	Valor en segundos
Tiempo entre valor normal y valor alterado del PTT	Tiempo transcurrido desde la fecha de valor normal y la fecha de valor alterado (por encima de 6 segundos del control el día referido por el laboratorio)	Razón	Número de días
Troponina I	Medición de troponina I al ingreso a UCIP	Razón	Valor en ng/l
Tiempo entre valor normal y valor alterado de troponina	Tiempo transcurrido desde la fecha de valor normal y la fecha de valor alterado (por encima de 29 ng/l)	Razón	Número de días
Péptido natriurético B (BNP)	Medición de péptido al ingreso a UCIP	Razón	Valor en pg/ml
Tiempo entre valor normal y valor alterado de BNP	Tiempo transcurrido desde la fecha de valor normal y la fecha de valor alterado (por encima de 100 pg/ml)	Razón	Número de días
Pro péptido natriurético B (proBNP)	Medición de péptido al ingreso a UCIP	Razón	Valor en pg/ml
Tiempo entre valor normal y valor alterado de proBNP	Tiempo transcurrido desde la fecha de valor normal y la fecha de valor alterado (por encima de 120 pg/ml)	Razón	Número de días
Creatinina	Medición sérica de niveles de creatinina al ingreso a UCIP	Razón	Valor en mg/dl
Tiempo entre valor normal y valor alterado de creatinina	Tiempo transcurrido desde la fecha de valor normal y la fecha de valor alterado (aumento \geq 0.3 mg/dl o aumento 1.5 a 1.9 veces el valor basal)	Razón	Número de días
Albumina sérica	Medición de albumina al ingreso a UCIP	Razón	Valor en g/dl
Tiempo entre valor normal y valor alterado de albumina	Tiempo transcurrido desde la fecha de valor normal y la fecha de valor alterado (por debajo de 4 g/dl)	Razón	Número de días
Lactato sérico	Medición de lactato en sangre en gases sanguíneos al ingreso a la UCIP	Razón	Valor en mmol/l
Tiempo entre valor normal y valor alterado de lactato	Tiempo transcurrido desde la fecha de valor normal y la fecha de valor alterado (por encima de 2 mmol/l)	Razón	Número de días
Linfocitos	Nivel de linfocitos en el hemograma al ingreso a UCIP	Razón	células/ul
Tiempo entre valor normal y valor alterado de linfocitos	Tiempo transcurrido desde la fecha de valor normal y la fecha de valor alterado (valor menor a 1300 células/ul (linfopenia))	Razón	Número de días
Neutrófilos	Nivel de neutrófilos en el hemograma al ingreso a UCIP	Razón	células/ul
Tiempo entre valor normal y valor alterado de neutrófilos	Tiempo transcurrido desde la fecha de valor normal y la fecha de valor alterado (encima de 2 desviaciones estándar para la media poblacional según su edad (neutrofilia))	Razón	Número de días

Hemocultivos	Evaluación de crecimiento de microorganismos en sangre periférica al ingreso a UCIP	Nominal	Negativos Positivo
Positivización de hemocultivos durante estancia en UCIP	Hemocultivos positivos durante su estancia en UCIP teniendo unos previamente negativos desde su ingreso	Nominal	Si No
SF al inicio de la ventilación mecánica	SaO2/FiO2 al inicio del soporte respiratorio no convencional	Ordinal	Menor o igual a 264 Mayor a 264
PF al inicio de la ventilación mecánica	PaO2/FiO2 al inicio del soporte respiratorio no convencional	Ordinal	Menor o igual a 300 Mayor a 300
Índice de oxigenación al inicio de la ventilación mecánica	PAM x FiO2/Pao2 al inicio del soporte respiratorio no convencional	Ordinal	Trastorno leve 4-8 Trastorno moderado 9-16 Trastorno severo >16
PaO2 al inicio de la ventilación mecánica	Presión arterial de oxígeno en sangre al inicio del soporte respiratorio no convencional	Razón	Valor en mmHg
FiO2 al inicio de la ventilación mecánica	Fracción inspirada de oxígeno al inicio del soporte respiratorio no convencional	Razón	Valor en %
SaO2 al inicio de la ventilación mecánica	Saturación de oxígeno en sangre al inicio del soporte respiratorio no convencional	Razón	Valor en %
Radiografía de tórax anormal	Cambios radiográficos compatibles con enfermedad parenquimatosa durante estancia en UCIP	Nominal	Presencia de infiltrados compatibles con enfermedad parenquimatosa pulmonar aguda

Los rangos de normalidad previamente descritos corresponden a los establecidos por el laboratorio clínico del Hospital Universitario San Ignacio.

Manejo

Variable	Definición	Escala de medición	Unidad de medida o categoría
Oxigenoterapia convencional	Empleo de cánula convencional u oxígeno por sistema Venturi hasta FiO2 50% durante estancia en UCIP	Nominal	Sí No
Empleo de soporte respiratorio no convencional	Empleo de otros sistemas de oxigenoterapia durante estancia en UCIP	Nominal	Si No
Tipo de soporte respiratorio no convencional	Tipo de dispositivo empleado	Nominal	Máscara de no reinhalación Cánula nasal de alto flujo Ventilación no invasiva con máscara facial Ventilación mecánica invasiva convencional Ventilación de alta frecuencia oscilatoria Óxido nítrico inhalado
Uso de soporte vasoactivo	Necesidad de medicamentos vasopresores durante estancia en UCIP (dobutamina, noradrenalina, milrinone, dopamina, adrenalina, vasopresina)	Nominal	Si No

Uso de metilprednisolona	Uso de metilprednisolona durante estancia en UCIP	Nominal	Si No
Uso de dexametasona	Uso de dexametasona durante estancia en UCIP	Nominal	Si No
Uso de inmunoglobulina	Uso de inmunoglobulina intravenosa durante estancia en UCIP	Nominal	Si No
Uso de inmunomodulador	Uso de anakinra, tocilizumab o eculizumab durante estancia en UCIP	Nominal	Si No
Uso de antiagregante plaquetario	Uso de ácido acetil salicílico (ASA) durante estancia en UCIP	Nominal	Si No
Empleo de anticoagulación profiláctica	Uso de enoxaparina a dosis profiláctica (0.5 a 0.75 mg/kg/dosis cada 12 horas) durante estancia en UCIP	Nominal	Si No
Empleo de anticoagulación terapéutica	Uso de enoxaparina a dosis terapéutica (1 a 1.5 mg/kg/dosis cada 12 horas) durante estancia en UCIP	Nominal	Si No

Descenlaces

Variable	Definición	Escala de medición	Unidad de medida o categoría
Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA)	Diagnóstico de SDRA por parte del equipo médico de UCIP en base al Consenso diagnóstico del PALICC 2015 ³	Nominal	Si No
Choque séptico	Diagnóstico de choque séptico por parte del equipo médico de UCIP en base a las guías de ACIN y las Directrices internacionales para el tratamiento de la sepsis y el choque séptico (Surviving Sepsis Campaign 2020) ⁴	Nominal	Si No
Choque cardiogénico	Diagnóstico de choque cardiogénico por parte del equipo médico de UCIP en base a manifestaciones agudas clínicas, paraclínicas y por ecocardiograma de disfunción miocárdica	Nominal	Si No
Compromiso orgánico múltiple	Diagnóstico de disfunción multiorgánica por parte del equipo médico de UCIP en base a disfunción de 2 o más órganos	Nominal	Si No
MIS-C o SIMS-TAC	Diagnóstico de MIS-C o SIMS-TAC por parte del equipo médico de UCIP según consenso ACIN y OMS (tabla 2)	Nominal	Sí No
Muerte	Muerte clínica declarada	Nominal	Si No

³ Anexo 4 Definición Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda SDRA por el Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference (PALICC 2015).

⁴ Anexo 5 Definición de choque séptico por el Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-CoV-2/Covid 19 Población pediátrica de la Asociación Colombiana de Infectología (2020).

Anexo 2. Criterios clasificación KDIGO para lesión renal aguda

Estadio	Creatinina sérica	Diuresis
1	Aumento ≥ 0.3 mg/dl en 48 horas o aumento 1.5 a 1.9 veces el valor basal en 7 días	< 0.5 ml/kg/h en 6 horas
2	Aumento ≥ 2 a 2.9 veces el valor basal en 7 días	< 0.5 ml/kg/h en 12 horas
3	Aumento ≥ 3 veces el valor basal en 7 días o creatinina sérica ≥ 4 ml/dl	< 0.3 ml/kg/h en 24 horas o anuria > 12 horas

Fuente: KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury

Anexo 3. Tipo de muestra y método de análisis para diagnóstico de infección por SARS CoV-2 establecidos en HUSI

Prueba diagnóstica	Tipo de muestra	Método de análisis
RT-PCR - Identificación de otros virus SARS COV2 (COVID-19) por pruebas moleculares	Hisopado nasofaríngeo	Protocolo CDC china
Identificación simultánea de múltiples patógenos por pruebas moleculares respiratorios	Hisopado nasofaríngeo	Sistema PCR múltiple para 15 virus y 4 bacterias
Anticuerpos Ig M y/o Ig G SARS COV2 (COVID-19)	Muestra sérica	Quimioluminiscencia

Anexo 3. Definición Síndrome de Dificultad Respiratoria Agudo SDR por el Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference (PALICC 20015)

Edad	Excluir a los pacientes con enfermedad pulmonar perinatal relacionada			
Momento	Dentro de los 7 días posteriores al conocimiento de la afección clínica			
Origen del edema	Insuficiencia respiratoria que no se explique completamente por insuficiencia cardiaca o por sobrecarga de líquidos			
Oxigenación	Ventilación mecánica no invasiva	Ventilación mecánica invasiva		
	PARDS (Sin estratificación de severidad)	Leve	Moderado	Severo
	Máscara facial completa con ventilación bi-nivel o CPAP ≥ 5 cm H ₂ O PF ≤ 300 Proporción SF ≤ 264	4 \leq OI <8	8 \leq OI <16	OI ≥ 16
		5 \leq OSI <7.5	7.5 \leq OSI <12.3	OSI ≥ 12.3

Anexo 4. Definición de choque séptico por el Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-CoV-2/Covid 19 Población pediátrica de la Asociación Colombiana de Infectología (2020).

Cualquier hipotensión (PAS $<$ percentil 5 o >2 DE por debajo de lo normal para la edad) o 2-3 de los siguientes:
• Estado mental alterado
• Taquicardia o bradicardia (FC <90 lpm o >160 lpm en lactantes y FC <70 lpm o > 50 lpm en niños)
• Llenado capilar lento (>2 segundos) o vasodilatación caliente con pulsos conservados
• Taquipnea
• Piel moteada o erupción petequeal o purpúrica
• Lactato aumentado, oliguria, hipertermia o hipotermia

● **13% de similitud general**

Principales fuentes encontradas en las siguientes bases de datos:

- 12% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 6% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

FUENTES PRINCIPALES

Las fuentes con el mayor número de coincidencias dentro de la entrega. Las fuentes superpuestas no se mostrarán.

1	repositorio.unan.edu.ni Internet	1%
2	acin.org Internet	1%
3	tesis.ucsm.edu.pe Internet	<1%
4	hdl.handle.net Internet	<1%
5	1library.co Internet	<1%
6	minsalud.gov.co Internet	<1%
7	subredsuroccidente.gov.co Internet	<1%
8	doaj.org Internet	<1%
9	revistabiomedica.org Internet	<1%

10	saludcapital.gov.co Internet	<1%
11	repositorio.unal.edu.co Internet	<1%
12	sap.org.ar Internet	<1%
13	scielo.org.co Internet	<1%
14	repositorio.utp.edu.co Internet	<1%
15	revistanefrologia.org Internet	<1%
16	revistaodontopediatria.org Internet	<1%
17	core.ac.uk Internet	<1%
18	repositorio.upao.edu.pe Internet	<1%
19	dspace.uce.edu.ec Internet	<1%
20	docs.bvsalud.org Internet	<1%
21	medwave.cl Internet	<1%

22	nanopdf.com	Internet	<1%
23	sap.org.ar	Internet	<1%
24	agapap.org	Internet	<1%
25	elsevier.es	Internet	<1%
26	Víctor Faundes, Rosa Pardo, Francisco Cammarata-Scalisi, Pablo Alarc...	Crossref	<1%
27	repository.unab.edu.co	Internet	<1%
28	researchgate.net	Internet	<1%
29	Noel Díaz, Mariano Chávez, Mario Padilla, Víctor Franco, Humberto Fue...	Crossref	<1%
30	idoc.pub	Internet	<1%
31	distribuna.com	Internet	<1%
32	cdn-links.lww.com	Internet	<1%
33	dx.doi.org	Internet	<1%

34	msdmanuals.com	Internet	<1%
35	ejecutortolima.gov.co	Internet	<1%
36	ri.uaemex.mx	Internet	<1%
37	salud.gob.ec	Internet	<1%
38	saludcapital.gov.co	Internet	<1%
39	Lina María Saldarriaga Rivera, Daniel Fernández Ávila, Wilson Bautista ...	Crossref	<1%
40	rehip.unr.edu.ar	Internet	<1%
41	slideshare.net	Internet	<1%
42	albigar.webnode.com.co	Internet	<1%
43	hospitalrancagua.cl	Internet	<1%
44	pesquisa.bvsalud.org	Internet	<1%
45	repositorio.uandina.edu.pe	Internet	<1%

46	repositorio.urp.edu.pe	Internet	<1%
47	cerlatam.com	Internet	<1%
48	cirugiaycirujanos.com	Internet	<1%
49	medigraphic.com	Internet	<1%
50	sochipe.cl	Internet	<1%
51	"Inter-American Yearbook on Human Rights / Anuario Interamericano ...	Crossref	<1%
52	A Martinez-Domenech, J Forner Giner, G Pérez-Pastor, J Magdaleno-T...	Crossref	<1%
53	J.L. da Costa, J.L. da Costa, A. Navarro, M. Martín, J. Branco Neves. "O...	Crossref	<1%
54	James Segars, Quinton Katler, Dana B. McQueen, Alexander Kotlyar et ...	Crossref	<1%
55	M. Taboada, P. Rama, R. Pita-Romero, E. Moreno et al. "Pacientes críti...	Crossref	<1%
56	Pilar Storch-de-Gracia, Inés Leoz-Gordillo, David Andina, Patricia Flore...	Crossref	<1%
57	alerta.salud.gob.sv	Internet	<1%

58	bibliotecadigital.univalle.edu.co	<1%
	Internet	
59	covid19dataportal.es	<1%
	Internet	
60	dspace.umh.es	<1%
	Internet	
61	es.scribd.com	<1%
	Internet	
62	intensivo.sochipe.cl	<1%
	Internet	
63	moam.info	<1%
	Internet	
64	nueva.murciasalud.es	<1%
	Internet	
65	ojs.reumatologia.org.ar	<1%
	Internet	
66	repositorio.usfq.edu.ec	<1%
	Internet	
67	tesis.unsm.edu.pe	<1%
	Internet	
68	bmhim.com	<1%
	Internet	
69	geography.org	<1%
	Internet	

70	murciasalud.es Internet	<1%
71	socalmi.org Internet	<1%
72	svpediatria.org Internet	<1%
73	washingtonpost.com Internet	<1%
74	wjgnet.com Internet	<1%