



BUAP

BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL GENERAL DE PUEBLA

“DR. EDUARDO VÁZQUEZ N.”



TÍTULO:

**“VARIACIONES CITOHEMATOLÓGICAS EN INFECCIÓN POR
SARS-COV-2 EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO EN UN
HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL”**

Tesis para obtener el Diploma de Especialidad en Pediatría

PRESENTA:

DR. NARANJO VALLEJO JORGE ANDRÉS

Médico Residente de Pediatría

DIRECTORA METODOLOGICA Y ASESORA EXPERTA:

DRA. HERNÁNDEZ MORALES MARÍA DEL ROCÍO

Médico Especialista en Inmunología y Alergología Clínica /

Profesora de Investigación con Maestría en Salud Pública

Heroica Puebla De Zaragoza, diciembre 2023

Registro 11/CEI/AUT/2022



Secretaría
de Salud
Gobierno de Puebla

HOSPITAL GENERAL "DR. EDUARDO VAZQUEZ N.
Departamento de Enseñanza e Investigación



FORMATO DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

Por medio de la presente me dirijo al Comité de Investigación del Hospital General Dr. Eduardo Vázquez N., para informar que autorizo la impresión de Tesis del Protocolo denominado:

"VARIACIONES CITOHEMATOLÓGICAS EN INFECCIÓN POR SARS-COV-2 EN EL PACIENTE PEDIATRICO EN UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL"

Con número de registro: 11-CEI-AUT-2022

Del Dr. JORGE ANDRÉS NARANJO VALLEJO

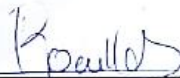
Para la obtención del título de la Especialidad de PEDIATRIA

Fecha: 26 DE DICIEMBRE DE 2023

Director de Tesis

DRA. MARIA DEL ROCIO HERNANDEZ MORALES

Nombre


Firma

Asesor Metodológico

DRA. MARIA DEL ROCIO HERNANDEZ MORALES

Nombre


Firma

Se autoriza impresión de Tesis


DR. JUAN ALBERTO CARRASCO VILLANUEVA
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

FECHA: 26/12/2023



DEDICATORIA

A mis padres Jorge e Irma, por su amor y apoyo incondicional, por forjarme en la persona que soy y darme las herramientas para hacer mis sueños realidad.

A mi esposa Mariela, por ser mi compañera y pilar de vida, que me ha dado un hogar en todo lugar al que hemos ido, y por hacerme un mejor hombre día tras día.

A mis hermanos Marcos y David, y a mi Abuela Enmita por el cariño y recuerdos que me han permitido seguir adelante en los momentos de nostalgia.

A mi familia mexicana, Manolo, Ruth, Laura e Itzayana, por su preocupación y aliento que me han permitido seguir pese a las adversidades surgidas, así como sembrado en mi un profundo amor por este país.

A mi asesora de tesis, por tenerme la paciencia para ser mi guía, así como ser mi inspiración para nuevos sueños a cumplir.

A mis colegas y compañeros de residencia, por su amistad, apoyo y recuerdos generados a cada año.

A mis profesores y maestros pediatras, por enseñarme y acompañarme en el camino de esta bella especialidad.

Para todas las personas con las que conviví durante el transcurso de mi residencia médica, aun si no es reciproco, les tengo mucho aprecio por lo aprendido gracias a ellos.

Y por último a mis mascotas Chela, Galleta, Lola y Perla, por darme una motivación extra y esperar siempre mi regreso.

Gracias a todos donde quiera que se encuentren.

ÍNDICE

RESUMEN.....	7
ANTECEDENTES	8
JUSTIFICACIÓN.....	40
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	40
HIPÓTESIS.....	41
OBJETIVOS.....	41
MATERIAL Y MÉTODOS.....	53
ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES.....	55
RESULTADOS.....	56
DISCUSIÓN.....	61
CONCLUSIONES.....	62
BIBLIOGRAFÍAS	63
ANEXOS.....	68

RESUMEN

Antecedentes: La infección por virus SARS-CoV-2 y su desenlace clínico la COVID-19, como enfermedad prevalente en todo grupo etario, implica cambios inflamatorios a nivel celular y humoral que en pediatría siguen siendo estudiados, por su valor a nivel diagnóstico terapéutico.

Objetivo: Describir las variaciones citohematológicas presentes en una población pediátrica, en un periodo de 2 años, de un hospital segundo nivel de atención.

Materiales y Métodos: Estudio retrospectivo, descriptivo y transversal en pacientes pediátricos con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2. Se recolectó la información disponible de casos en el periodo junio/2020 a junio/2023, mediante la revisión de expedientes clínicos, tras el escrutinio correspondiente se ingresó la información en una base de datos digital para su análisis en el SPSS (Statistical Package, for the Social Sciences) versión 23. Los resultados se expresaron en frecuencias y promedios.

Resultados: Se incluyeron 108 casos de pacientes pediátricos positivos para infección por SARS-CoV-2, 66 masculinos (61.1%) y 42 femeninos (38.9%), con edad promedio de 4.98 ± 3.24 años (rango intercuartil de 3.42 a 6.53; intervalo de edad de 0.1 a 16 años) clasificado en 3 grupos correspondiente a los grupos etarios Lactantes y Preescolares, Escolares, Adolescentes. De los 108 pacientes, cuentan con citometría hemática 22, donde se evidencia aproximadamente un tercio de pacientes (36.4%) con valores de hemoglobina y hematocrito bajos para la edad, niveles de plaquetas dentro de rangos normales para la edad en más del 75% de pacientes, siendo la disminución de los valores de basófilos la citopenia más frecuente (91% de casos) seguido por la eosinopenia (63.6%), y monocitosis la elevación leucocitaria más frecuente encontrada (72.6%).

Conclusiones: Las variaciones citohematológicas más frecuentes en nuestro estudio fueron la basopenia, eosinopenia y monocitosis. Resultados similares se han evidenciado en adultos para eosinopenia, tanto relativa como absoluta, pero con respecto a nuestros hallazgos en los niveles de basófilos y monocitos, estos difieren con estudios previos donde no se evidenció cambios significativos en el número de monocitos o basófilos y su relación con COVID-19.

Palabras Clave: SARS-CoV-2, COVID-19, citometría hemática, reactantes de fase aguda.

1. MARCO TEÓRICO

1.1. ANTECEDENTES GENERALES

1.1.1. Coronavirus Humanotropos: SARS, MERS Y SARS-CoV-2

Según la literatura científica consultada para el presente proyecto, (1) y (2) entre otras disponibles, la familia de los coronavirus es extensa y con capacidad de causar infecciones respiratorias leves (por ejemplo los coronavirus 229E, NL63, OC43 y HKU1 entre otros) sin embargo con capacidad de causar enfermedades graves del tracto respiratorio inferior, potencialmente mortales, nos reduciremos a tres:

- I. MERS o Síndrome De Dificultad Respiratoria Del Medio Oeste (por sus siglas en inglés)
- II. SARS o Síndrome De Dificultad Respiratoria Aguda Severa (por sus siglas en inglés)
- III. SARS-CoV-2 o Coronavirus Causante Del Síndrome De Dificultad Respiratoria Aguda Severa Número Dos (por sus siglas en inglés).

Si bien un antepasado directo de SARS-CoV-2 es desconocido, datos epidemiológicos iniciales lo relacionan estrechamente con los betacoronavirus en murciélagos y pangolines, que probablemente sean su reservorio original. (1)

Los coronavirus son virus que en su interior contienen material genético tipo ARN de 26 a 32 kilobases aproximadamente, envueltos en su totalidad por una cápside formada de picoglicoproteínas (proteína S o Spike), proteínas de la envoltura (proteína E) y glicoproteínas de membrana (proteína M), destaca como factor de virulencia la presencia de la proteína *Spike* o en espiga de unión al Receptor Endotelial para Angiotensina Humana Tipo 2 (ACE2 por sus siglas en inglés). (1)

Los datos genéticos del SARS-CoV-2 no arrojan evidencia de manipulación intencionada de genes, y su origen sería estrechamente relacionado con la zoonosis por consumo de animales antes mencionados. (1), (2)

Los virus respiratorios pueden transmitirse por tres vías: grandes gotas respiratorias, gotas finas respiratorias (también llamada por aerosoles) y contacto (directo o indirecto). El punto de corte establecido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) entre las gotas grandes

y los aerosoles es 5 µm, La transmisión respiratoria se refiere a la infección de un individuo susceptible por inhalación de gotas respiratorias finas ($\leq 5 \mu\text{m}$) cargadas de virus, ya sean estos generados directamente por una persona infectada o por la realización de un procedimiento generador de aerosoles (PGA) en un paciente infectado. Por su tamaño, estos aerosoles son inhalados y se depositan directamente en el pulmón (19).

1.1.2. La Enfermedad por SARS-CoV-2: COVID-19

En diciembre del año 2019 una serie de casos de neumonía atípica fue apareciendo en la ciudad de Wuhan provincia de Hubei en China. Un mes después la OMS ya declaraba el brote como una nueva enfermedad causada por un nuevo coronavirus, el SARS-CoV-2 (acrónimo para coronavirus tipo 2 causante del síndrome de dificultad respiratoria severo por sus siglas en inglés), dicha enfermedad sería conocida como COVID-19 (acrónimo para enfermedad por coronavirus 2019, de nuevo por sus siglas en inglés) (3).

Dos meses después la misma OMS declaraba estado de pandemia al evidenciar la presencia de casos positivos en más de 50 países a lo largo del mundo, siendo reportado por primera vez en México un caso positivo para SARS-CoV-2 el 28 de febrero de 2020 (4).

Desde entonces los casos reportados mundialmente, a dos años de su declaración como pandemia, han ascendido a más de 370 millones, y muertes reportadas en más de 5.6 millones. Mientras que en México las cifras alcanzan casi 5 millones de casos positivos y más de 306 mil fallecidos respectivamente. (4)

La COVID-19 causa un cuadro clínico indistinguible de otras infecciones virales respiratorias y/o gastrointestinales, con la diferencia que dentro de su fisiopatología y evolución natural se encuentra el daño endotelial y respuesta inflamatoria, en ciertos casos tan exagerada que conlleva a una afección multisistémica potencialmente mortal. (5)

Desde un punto de vista clínico en el paciente adulto una serie de casos recopilado por la CDC (Centro de Control de Enfermedades Infecciosas por sus siglas en inglés) de Estados Unidos (6) encontró la siguiente prevalencia de síntomas al momento del diagnóstico:

- a. Tos en el 50%
- b. Fiebre (subjetiva o temperatura >38°C) en el 43%
- c. Mialgia en el 36%
- d. Cefalea en el 34%
- e. Disnea en el 29%
- f. Odinofagia en el 20%
- g. Diarrea en el 19%
- h. Náuseas/vómitos en el 12%
- i. Anosmia o disgeusia en menos del 10%
- j. Dolor abdominal en menos del 10%
- k. Rinorrea en menos del 10%

1.1.3. La Enfermedad por SARS-CoV-2: Diagnóstico de La COVID-19

No existen características clínicas específicas que puedan distinguir de forma fiable la COVID-19 de otras infecciones respiratorias virales, sin embargo, algunas características pueden justificar un mayor nivel de sospecha clínica (como la presencia de anosmia) pero, aun así, ninguno de estos hallazgos establece definitivamente el diagnóstico de COVID-19 sin pruebas microbiológicas (1).

El diagnóstico de COVID-19 se realiza principalmente mediante la detección directa del ARN del SARS-CoV-2 mediante pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT por sus siglas en inglés), más comúnmente reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR por siglas en inglés) del tracto respiratorio superior. (1),(7)

Se utilizan varios ensayos de RT-PCR en todo el mundo; diferentes ensayos amplifican y detectan diferentes regiones del genoma del SARS-CoV-2. Algunos se dirigen a dos o más genes, incluidos los genes de la nucleocápside (N), la envoltura (E) y la espiga (S), y

regiones en el primer marco de lectura abierto, incluido el gen de la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp). (1),(7)

Tras dos años de pandemia los métodos de detección de infección por SARS-CoV-2 en personas con manifestaciones clínicas o sospecha epidemiológica han sido reducidos a 3 principales:

- a. **RT-PCR:** Examen de elección con mayor valor predictivo negativo.
- b. **Prueba Rápida de Antígenos:** La detección rápida de antígenos por ELISA (Enzimoanálisis de inmunoensayo de adsorción) permanece como el método de pesquisa en grupos expuestos o sospechosos de exposición por su alta sensibilidad y rapidez en obtención de resultados.
- c. **Medición de anticuerpos:** Aunque los exámenes de anticuerpos cualitativos están en desuso por su casi nula utilidad clínica, la cuantificación de niveles de anticuerpos puede ser útil en ciertos escenarios. (1)

En entornos donde el acceso a NAAT es limitado, es demasiado costoso o tardaría demasiado en obtener resultados, la prueba de antígeno puede ser la prueba inicial utilizada, pero la sensibilidad de las pruebas de antígeno es menor que la de NAAT, y las pruebas de antígeno negativas pueden requerir una prueba confirmatoria adicional ante alta sospecha clínica (1),(7)

En los Estados Unidos, el CDC recomienda la recolección de uno de los siguientes especímenes para el análisis NAAT (7) :

- a. Muestra de hisopo nasofaríngeo, recolectada por un profesional de la salud
- b. Muestra de hisopo nasal de ambas fosas nasales anteriores, recolectada por un profesional de la salud o por el paciente en el lugar o en el hogar (usando un hisopo de poliéster flocado o hilado)
- c. Frotis de cornete medio nasal, recogido por un profesional de la salud o por el paciente supervisado en el sitio (usando un hisopo cónico flocado)
- d. Lavado/aspirado nasal o nasofaríngeo, recogido por un profesional de la salud
- e. Muestra de hisopo orofaríngeo, recolectada por un profesional de la salud
- f. Muestra de saliva (1 a 5 mL) recolectada por el paciente bajo supervisión

Existe incertidumbre con respecto a la muestra óptima del tracto respiratorio superior para NAAT. La IDSA sugiere una muestra nasofaríngea, una muestra de cornete medio, una muestra nasal anterior, saliva o una muestra nasal/orofaríngea anterior combinada en lugar

de una muestra orofaríngea debido a los datos limitados que sugieren una menor sensibilidad con las muestras orofaríngeas. (7)

Para las pruebas de antígenos, las únicas muestras recomendadas son frotis nasofaríngeos, cornete medio nasal y frotis nasales. No están validados para su uso con muestras orales o salivales. (7)

Una prueba RT-PCR positiva para SARS-CoV-2 generalmente confirma el diagnóstico de COVID-19. No se necesitan pruebas de diagnóstico adicionales. (1),(7)

Los pacientes con COVID-19 pueden tener ARN del SARS-CoV-2 detectable en muestras del tracto respiratorio superior durante semanas después del inicio de los síntomas, sin embargo, la detección prolongada de ARN viral no indica necesariamente una infección en curso. (1),(7)

Las pruebas RT-PCR con falsos negativos de muestras de las vías respiratorias superiores han sido bien documentadas. Si la prueba inicial es negativa pero persiste la sospecha de COVID-19 (p. ej., síntomas sugestivos sin una causa alternativa evidente) y es importante confirmar la presencia de infección para el manejo o control de la infección, se sugiere repetir la prueba. (1),(7)

Se desconoce el momento óptimo para repetir la prueba; generalmente se realiza de 24 a 48 horas después de la prueba inicial. No se recomienda repetir la prueba dentro de las primeras 24 horas. (1),(7)

1.1.4. La Enfermedad por SARS-CoV-2: Manejo y Opciones Terapéuticas

A pesar de las correctas medidas de prevención, incluyendo esquema de vacunación completo, el resto de múltiples factores adicionales (como la edad, patologías subyacentes, variante de infección, exposición viral, etc.) pueden condicionar que la evolución de la enfermedad sea de manera negativa, conllevando un desenlace de morbimortalidad elevado, para lo cual se realizó una revisión importante de casos (8) y se reportaron biomarcadores y sus respectivos puntos de corte para ser utilizados en la práctica clínica que permitan establecer severidad, predecir pronósticos desfavorables y ayudar en la toma de decisiones de manera oportuna:

- a. Leucopenia o leucocitosis (normal: de 4000 a 10.000 células/microL)

- b. Linfopenia <800 células/microL (rango normal para adultos ≥21 años: 1800 a 7700 células/microL)
- c. Dímero D >1000 ng/mL (normal : <500 ng/mL)
- d. Proteína C Reactiva >100 mg/L (normal: <8.0 mg/L)
- e. Creatininfosfoquinasa >2 veces el valor límite superior normal (normal range: 40 to 150 units/L)
- f. Lactato deshidrogenasa >245 UI/L (normal: 110 a 210 UI/L)
- g. Ferritina >500 mcg/L (normal: en mujeres de 10 a 200 mcg/L; en hombres 30 a 300 mcg/L)
- h. Troponinas >2 veces el valor límite superior normal (Troponina T en mujeres de 0 a 9 ng/L; Troponina T en hombres de 0 a 14 ng/L)
- i. Reactantes de fase aguda elevados en ausencia de coinfección bacteriana:
- j. Procalcitonina.
- k. Interleuquina 6 (IL-6)
- l. Factor de necrosis tumoral (TNF por sus siglas en inglés)

Recientemente se ha evidenciado la presencia de eosinopenia, como un nuevo biomarcador accesible, rentable y con una sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo importantes para el diagnóstico presuntivo de infección por SARS-CoV-2, e incluso pronóstico y severidad, en pacientes hospitalizados clínicamente sospechosos en varios estudios publicados. (9)

Aunque independientemente de los hallazgos paraclínicos, la definición de gravedad en COVID-19 está dada por la presentación clínica, si el paciente tiene síntomas respiratorios inespecíficos (fiebre, malestar, tos, catarro y/o características menos comunes de COVID-19) pero no presenta disnea, se considerará como un caso leve sin necesidad de hospitalización. Sin embargo, si los pacientes desarrollan disnea, eso plantea la preocupación de que tengan una enfermedad de gravedad moderada, y estos pacientes a menudo justifican una hospitalización. (8)

Los pacientes pueden tener infiltrados en las imágenes de tórax y aun así considerarse que tienen una enfermedad moderada, pero la presencia de cualquiera de las siguientes características indica una enfermedad grave:

- (1) Hipoxemia (saturación de oxígeno $\leq 94\%$ en el aire de la habitación)
- (2) Distrés respiratorio (Necesidad de oxigenación o soporte ventilatorio)

Dados los objetivos de saturación de oxígeno en pacientes con hipoxemia, la mayoría de las personas con enfermedad grave justifican algún tipo de suplemento de oxígeno. (8)

Con respecto al manejo de la enfermedad por SARS-CoV-2 se tomarán las recomendaciones emitidas por la Sociedad Médica de Manejo Crítico (SCCM por sus siglas en inglés), las pautas sobre el tratamiento y el manejo de pacientes con COVID-19 emitidas por la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA por sus siglas en Inglés), y las pautas de tratamiento de la COVID-19 emitidas por los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos (NIH por sus siglas en inglés). (10)-(13)

1.1.4.1. Manejo Ventilatorio

La SCCM y NIH recomienda que para el manejo de la hipoxia en pacientes con COVID-19 se use la cánula nasal de alto flujo de oxígeno en lugar de la ventilación con presión positiva no invasiva convencional dado a su alta tasa de fracaso en la COVID-19, así como un riesgo mucho más alto de transmisión del virus a los profesionales sanitarios debido a la aerosolización de partículas comparado con la cánula nasal.

Los NIH no recomiendan la colocación del paciente despierto en decúbito prono como terapia de rescate en el manejo de la hipoxia resistente a tratamiento. La colocación del paciente en esa posición es eficaz para aumentar la oxigenación, pero no debe considerarse como un tratamiento de salvamento para prevenir la intubación.

Para los pacientes que requieren intubación, en las pautas de la SCCM se sugiere implementar estrategias de ventilación por volumen para síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS por sus siglas en inglés) con volumen corriente bajo, una alta presión positiva al final de la espiración (PEEP, por sus siglas en inglés), y ventilación protectora pulmonar con presiones meseta diana de < 30 cm H₂O.

En las pautas de la SCCM se delinean estrategias de colocación en posición de decúbito prono en pacientes intubados con ARDS de moderado a grave, con bloqueo neuromuscular, durante hasta 48 horas.

La SCCM recomienda la oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO, por sus siglas en inglés) venosa en pacientes con COVID-19, como una terapia de rescate para pacientes

que experimentan hipoxia resistente a tratamiento a pesar de la colocación del paciente en decúbito prono, parálisis y optimización máxima por medio de ventilación mecánica.

1.1.4.2. Manejo Hemodinámico

En las pautas de la SCCM se sugiere que para el tratamiento de adultos con COVID-19 y choque, se utilicen soluciones cristaloides como la mejor reanimación con líquido. Recomiendan que la norepinefrina sea el vasopresor de primera línea y que se agregue vasopresina como vasopresor de segunda línea. Si no se dispone de norepinefrina, es preciso utilizar epinefrina como el agente vasopresor de primera línea para alcanzar un objetivo de presión arterial media de 60 a 65 mm Hg. La SCCM indica que se agregue dobutamina si hay evidencia de disfunción cardiaca continua con hipoperfusión a pesar de reanimación con líquido adecuada pese a la norepinefrina. En las pautas de los NIH y la SCCM se indica específicamente no utilizar albúmina para la reanimación debido a que no ha demostrado beneficio alguno.

Para los pacientes con choque resistente a tratamiento, las pautas de la SCCM recomiendan terapia con corticosteroides en dosis bajas en lugar de altas (200 mg de hidrocortisona/día) que típicamente se utiliza en el choque séptico para combatir la insuficiencia suprarrenal secundaria aguda.

Al igual que en el manejo del choque séptico, en las pautas de los NIH se recomienda el uso de diálisis cuando esté indicado para pacientes con insuficiencia renal en el entorno de choque.

1.1.4.3. Manejo antiinflamatorio/Antipirético

No hay evidencia clínica de que los Antiinflamatorios no esteroideos (NSAID por sus siglas en inglés) empeoren la evolución o el resultado de la COVID-19 frente a paracetamol como monoterapia. En las pautas de los NIH se recomienda que los pacientes que estén tomando NSAID para una afección comórbida continúen haciéndolo según lo prescrito, y que no haya

diferencias en el uso de estrategias antipiréticas (p. ej., con paracetamol o NSAID) entre pacientes con o sin COVID-19.

Sin embargo, si es posible deben evitarse los NSAID en personas con enfermedad renal, cardiopatía, riesgo alto de hemorragia, etc.

1.1.4.4. Manejo Antibiótico y Antiviral

Las pautas de los NIH señalan que no hay datos suficientes para emitir una recomendación a favor o en contra de la terapia antimicrobiana empírica para pacientes con COVID-19 que reciben ventilación mecánica. Señalan que si se inicia terapia antimicrobiana se requiere una reevaluación diaria de la necesidad, y del potencial de reducción.

El remdesivir es el único antiviral aprobado por la FDA para el manejo de pacientes adultos y pediátricos hospitalizados (de ≥ 12 años de edad y ≥ 40 kg de peso) con COVID-19. El remdesivir no se recomienda para pacientes con tasa de filtración glomerular estimada < 30 mL/min. Los NIH informan que no hay suficiente evidencia para establecer una postura a favor o en contra del uso de remdesivir en pacientes hospitalizados que no requieren oxígeno suplementario, pero que quizá sea razonable comenzar la terapia en pacientes con un alto riesgo de progresión de la enfermedad. Recomiendan remdesivir para aquellos que requieren un mínimo de oxígeno suplementario, y remdesivir más dexametasona para quienes tienen necesidades crecientes de oxígeno. Cabe señalar que no se ha mostrado que el remdesivir resulte beneficioso en pacientes que requieren ventilación mecánica, y no se recomienda en este subgrupo.

La cloroquina y la hidroxicloroquina, con y sin azitromicina, se han estudiado para el tratamiento de COVID-19. En las pautas de los NIH no se avalan dichas terapias para el tratamiento de COVID-19.

Los NIH recomiendan no usar ivermectina fuera de un ensayo clínico para el tratamiento de COVID-19. Los estudios sugieren que para lograr la dosis necesaria para erradicar el virus

causal de la COVID-19 sería preciso administrar 100 veces la dosis normal aprobada para humanos.

Actualmente, la ivermectina no está aprobada por la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) para el tratamiento de ninguna enfermedad viral.

En las pautas de la SCCM se recomienda no usar de manera sistemática lopinavir/ritonavir para el manejo de pacientes COVID-19.

1.1.4.5. Manejo Inmunológico

En las pautas de la IDSA se recomienda no utilizar plasma convaleciente fuera del entorno de un ensayo clínico para el tratamiento de COVID-19. Casi todos los datos del plasma convaleciente son negativos.

En las pautas de los NIH no se recomiendan las inmunoglobulinas intravenosas no específicas para el SARS-CoV-2 para el tratamiento de COVID-19.

Actualmente, la FDA no aprueba las células madre mesenquimales para el tratamiento de COVID-19, estas no se han estudiado ni demostrado de manera suficiente.

Si bien inicialmente los corticosteroides no se recomendaron para el tratamiento de la hipoxia asociada con COVID, datos adicionales revelaron que la dexametasona mejoró la supervivencia en pacientes con COVID-19 hospitalizados que requieren oxígeno suplementario. Se ha observado que este beneficio tiene las mayores repercusiones en los pacientes que requieren ventilación mecánica.

En las pautas de los NIH se recomienda con firmeza la terapia con dexametasona para los pacientes hospitalizados con COVID que requieren oxígeno suplementario.

En las pautas de los NIH se recomienda no usar interferones para pacientes con COVID-19 grave o muy grave.

La IDSA y NIH recomiendan el uso de tocilizumab, un inhibidor de IL-6, para adultos hospitalizados con COVID-19 grave o muy grave progresiva que tienen marcadores de inflamación sistémica altos. En estos casos, en las pautas de la IDSA se recomienda tocilizumab además de esteroides en lugar de esteroides solos. Las pautas de la NIH recomiendan también el uso de tocilizumab en combinación con dexametasona en ciertas

poblaciones de pacientes con COVID-19. Actualmente, no se recomiendan otros inhibidores de IL-6 (sarilumab o siltuximab) debido a evidencia insuficiente.

El baricitinib es un inhibidor oral de la cinasa Janus (JAK, por sus siglas en inglés) que es selectivo para JAK1 y JAK2, respecto al cual se emitió una autorización de uso de emergencia para su uso en combinación con remdesivir en adultos y niños de ≥ 2 años hospitalizados con COVID-19 que requieren oxígeno suplementario, ventilación mecánica invasiva, o ECMO, sin embargo el panel de los NIH ha determinado que no existen datos suficientes para hacer recomendaciones a favor o en contra del uso de baricitinib en combinación con remdesivir para el tratamiento de COVID-19 en pacientes hospitalizados en los casos en que se pueden usar corticosteroides en su lugar.

Las pautas de los NIH se pronuncian en contra de los inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton (BTK, por sus siglas en inglés) como acalabrutinib, ibrutinib y zanubrutinib; e inhibidores de la JAK (con excepción de baricitinib) para el tratamiento de COVID-19.

El casirivimab y el imdevimab son dos anticuerpos monoclonales humanos recombinantes. La combinación de casirivimab más imdevimab bloquea la unión del dominio de unión al receptor del SARS-CoV-2 a la célula huésped, y está en uso para el tratamiento de COVID-19 leve-moderado. La FDA también aprobó el uso de emergencia para bamlanivimab, otro anticuerpo neutralizante del SARS-CoV-2, para la misma población de pacientes.

Los NIH para indicar que se debe usar bamlanivimab más etesevimab para el tratamiento de pacientes con COVID-19 leve a moderada que tienen un alto riesgo de progresión clínica. El tratamiento se debe comenzar lo antes posible después de una prueba positiva y dentro de los 10 días posteriores al inicio de los síntomas; esto no se recomienda para pacientes hospitalizados debido a COVID.

Las pautas de los NIH indican que no existen datos suficientes para establecer una postura a favor o en contra del uso de casirivimab más imdevimab para el tratamiento de pacientes ambulatorios con COVID-19 leve a moderada.

1.1.4.6. Manejo Anticoagulante

De acuerdo con las pautas de los NIH, no hay datos que respalden la anticoagulación en dosis completa en pacientes con COVID-19 no hospitalizados, a menos que existan otras

indicaciones. Las pautas sugieren la profilaxis de tromboembolia venosa para todos los pacientes hospitalizados con COVID-19.

1.1.5. La Enfermedad por SARS-CoV2: COVID-19 En Pediatría

1.1.5.1. Epidemiología

La infección por SARS-COV-2 puede adquirirse a cualquier edad, sin embargo, la incidencia de esta es directamente proporcional a la edad de presentación pediátrica. (14)

Dong et al. 2020, basados en los datos preliminares chinos a inicios de la pandemia habían publicado de que de 2135 pacientes menores de 18 años sospechosos de COVID-19, el 34% tenían confirmación por laboratorio, la mayoría (56.6%) eran de sexo masculino, prácticamente la mitad (51%) eran casos leves y solo el 6% fueron hospitalizados de gravedad, y sólo un paciente pediátrico reportado como fallecido. (18)

Por su parte la CDC de Atlanta en su publicación en la MMWR (Morbidity and Mortality Weekly Report, por sus siglas en inglés) el 10 de abril 2020, reportaba 2572 casos de COVID-19 en menores de 18 años, de los cuales el 5.7 % fue hospitalizado y el 0.58% requirió cuidados intensivos. Por grupo etario el numero hospitalizados de edad menor a 1 año (15%) era mayor al de edades entre 1y 17 años (4-14%). Con respecto a la gravedad, se reportan comorbilidades en casi un cuarto (23%) de los pacientes que requirieron manejo intensivo y solo se reportaron 3 pacientes pediátricos fallecidos por COVID-19. (18)

El estudio italiano CONFIDENCE (The Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Department por sus siglas en ingles) con una cohorte de 100 pacientes menores a 18 años reportó un 21 % de asintomáticos, 58% casos leves, 19% enfermedad moderada, 1% enfermedad grave y critica, mas no reportaron muertes. (18)

Un estudio observacional comparando las diferencias entre la infección por SARS-COV-2 entre niños y adultos (15) reportó que no se observaron diferencias significativas de presentación en cuanto al sexo entre los dos grupos, sin embargo dentro de los antecedentes epidemiológicos destacaba que el principal sitio de contacto con enfermos por COVID-19 pediátrico ocurría dentro del hogar por los propios miembros de la familia, o

personas cercanas al núcleo familiar en comparación con los adultos que mostraban mayor distribución de fuentes de contacto de riesgo.

Con respecto a la población mexicana, un estudio retrospectivo (30) analizó los datos de marzo 2020 a Junio 2021 que incluía 2`454.176 de casos de COVID-19 reportados , de los cuales 131.001 eran en población menor a 19 años de edad, encontrando como resultados una prevalencia del 5.3%, dato que se correlaciona con otro estudio de la ciudad de México donde la prevalencia estimada era de 2 a 8%. (31)

1.1.5.2. Manifestaciones clínicas

Hoang et al 2020 (18), en su revisión sistemática (131 estudios) reportaron las manifestaciones clínicas más frecuentes en 7780 pacientes pediátricos, encontrando:

- a. Fiebre (59,1%)
- b. Tos (55.9%)
- c. Rinorrea y congestión nasal (20%)
- d. Mialgia y fatiga (18,7 %)
- e. Odinofagia (18,2%)
- f. Disnea o dificultad respiratoria (11,7%)
- g. Dolor abdominal y diarrea (6,5 %)
- h. Náuseas y vómitos (5,4%)
- i. Cefalea y mareos (4,3%)
- j. Faringitis (3,3%)
- k. Hiporexia (1,7%)
- l. Exantema (0,25 %)

Por otro lado Hasnat, F et al 2021, en su estudio de reporte de casos a 150 pacientes COVID-19 positivos por RT-PCR (100 adultos y 50 pediátricos), expusieron que dentro de la presentación clínica eran más frecuentes los casos asintomáticos y de sintomatología leve en niños en comparación de casos moderados a graves en los adultos.(15)

Si bien el estudio antes mencionado concluye que la infección por SARS-COV-2 afecta a los niños como a los adultos, pero su presentación no es tan severa y los niños muestran síntomas clínicos leves en comparación con los adultos, existen reportes de casos graves

en pacientes pediátricos que estiman una mortalidad, basada en distintos análisis multicéntricos a febrero 2021, en 1,7 muertes por cada millón de habitantes (14).

Volviendo a la presentación clínica, los signos y síntomas encontrados en la recopilación de reportes de casos por Stokes, Erin K et al 2020 (6) antes mencionada, reza que en el paciente pediátrico presenta ciertas diferencias con las del adulto, inclusive presentan diferentes frecuencias entre los mismos pacientes si los dividimos por grupo de edad reportado entre los niños de 0 a 9 años, la frecuencia de los síntomas fue la siguiente:

- a. Fiebre y tos o distrés respiratorio (63%)
- b. Fiebre (46%)
- c. Tos (37%)
- d. Disnea (7%)
- e. Mialgia (10%)
- f. Rinorrea (7%)
- g. Odinofagia (13%)
- h. Cefalea (15%)
- i. Náuseas/vómitos (10%)
- j. Dolor abdominal (7%)
- k. Diarrea (14%)
- l. Anosmia o Ageusia (1%)

En los niños que no hablan, la pérdida del olfato o del gusto puede manifestarse como aversión o rechazo a los alimentos sólidos (10).

Entre los pacientes de 10 a 19 años, la frecuencia de los síntomas fue la siguiente:

- 1) Fiebre, tos o distrés respiratorio (60%)
- 2) Fiebre (35%)
- 3) Tos (41%)
- 4) Disnea (16%)
- 5) Mialgia (30%)
- 6) Rinorrea (8%)
- 7) Odinofagia (29%)
- 8) Cefalea (42%)
- 9) Náuseas/vómitos (10%)
- 10) Dolor abdominal (8%)

- 11) Diarrea (14%)
- 12) Anosmia o Ageusia (10%)

1.1.5.3. Clasificación

El espectro de presentaciones clínicas de COVID-19 varía desde infección asintomática hasta insuficiencia respiratoria grave, los criterios de clasificación son: (18),(19)

- 1) Infección asintomática: no tiene signos ni síntomas, estudios radiológicos dentro de parámetros normales y prueba RT-PCR o antigénica positiva.
- 2) Caso leve: Caso positivo con sintomatología respiratoria y/o gastrointestinal, puede o no acompañarse de fiebre, pero no presenta criterios de hospitalización.
- 3) Caso moderado: Caso positivo leve con clínica compatible de neumonía, pero sin datos de dificultad respiratoria. Algunos casos no tienen síntomas ni signos clínicos, pero la tomografía axial computarizada de tórax revela lesiones pulmonares, las cuales son subclínicas, aun así no estaría indicado estudio tomográfico de rutina en pacientes asintomáticos o sintomáticos leves.
- 4) Caso grave: Caso positivo moderado con saturación de oxígeno en sangre arterial menor al 92 %, acompañándose de otras manifestaciones de hipoxia.
- 5) Caso crítico: Caso positivo grave que evoluciona a la disfunción orgánica (insuficiencia cardiorrespiratoria, falla hepática, falla renal, encefalopatía, etc) potencialmente mortal.

1.1.5.4. Diagnóstico

Dentro del abordaje inicial de un paciente pediátrico con sospecha de infección por SARS-CoV-2 se encuentran como hallazgos en la biometría hemática un recuento total de leucocitos inespecífico entre pacientes, se ha reportado neutrofilia en algunos pacientes, también linfocitopenia, y trombocitopenia leve. Dentro de los hallazgos del perfil hemostático se puede encontrar aumento en los tiempos de coagulación, también dímero D elevado que refleja la aparición de coagulopatía y es un de progresión a la enfermedad grave. Además, los marcadores inflamatorios se presentan elevados en las fases agudas del proceso infeccioso: velocidad de eritrosedimentación (VES), proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina. (18)

Con respecto a los hallazgos imagenológicos Katal et al.2020, en una revisión sistemática (39 estudios) con 850 pacientes pediátricos reportó la presencia de radiopacidades en vidrio deslustrado como el hallazgo más frecuente en tomografía simple de tórax (61,5 %). Aproximadamente la mitad de los pacientes (55 %) presentaron hallazgos pulmonares unilaterales, mientras que el 26,5 % de los pacientes presentó una TAC de tórax normal. (18)

La Sociedad Latinoamericana Cuidados Intensivos Pediátricos (SLACIP), publicó en noviembre de 2021 su guía de manejo para COVID-19 en Pediatría, en donde reportaba que los hallazgos en una radiografía simple de tórax eran compatibles con los de una neumonía atípica u organizada, generalmente de compromiso bilateral y/o multilobar de predominio en las zonas inferiores, con patrones de compromiso intersticial; sin embargo del 3 al 18% de los pacientes mostraba una radiografía normal, dependiendo de la gravedad del cuadro.(19)

En cuanto al diagnóstico confirmatorio de COVID-19 y manejo se aplican los mismos protocolos que en el adulto, sin embargo, en niños y adolescentes con criterios de hospitalización el abordaje del paciente pediátrico incluye siempre la sospecha de un síndrome de respuesta hiperinflamatorio agudo explicado a continuación. (16)

1.1.5.5. Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico Asociado Temporalmente Con SARS-CoV-2

En abril de 2020, informes del Reino Unido documentaron una presentación en niños similar a la enfermedad de Kawasaki incompleta (KD) o síndrome de shock tóxico. Desde entonces, ha habido informes de niños afectados de manera similar en otras partes del mundo. (16)

La afección se ha denominado síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C por sus siglas en inglés) también conocido como síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (PMIS por sus siglas en inglés), síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado temporalmente con SARS-CoV-2 (PIMS-TS por sus siglas en inglés), síndrome hiperinflamatorio pediátrico o choque hiperinflamatorio pediátrico. (16)

No todos los niños presentan los mismos signos y síntomas. La clínica puede comenzar semanas después (se ha reportado hasta 5 semanas después del diagnóstico microbiológico) de que un niño se infecta con SARSCoV-2, por lo que es posible que el

paciente se haya infectado por un contacto asintomático y que los cuidadores desconozcan que se han infectado (16), los datos clínicos pueden o no aparecer simultáneamente, pero pueden evolucionar durante varios días:

- a. **Fiebre (cerca del 100%): Fiebre ≥ 3 días o más, incluso severa ($\geq 40^{\circ}\text{C}$).**
- b. **Sistemas dermatológico y linfático (66%):**
 - 1) Exantema (eritrodermia escarlatiniforme, eritema multiforme, livedo reticularis) en palmas y plantas
 - 2) Conjuntivitis no purulenta
 - 3) Mucosa oral seca y enrojecida (labios fisurados, lengua de fresa)
 - 4) Edemas en extremidades
 - 5) Linfadenopatías cervicales palpables.
- c. **Sistema gastrointestinal (>50%):**
 - 1) Dolor abdominal
 - 2) Náuseas
 - 3) Vómitos
 - 4) Diarrea no sanguinolenta o abundante.
- d. **Sistema cardiovascular (50%):**
 - 1) Choque
 - 2) Taquicardia
 - 3) Hipotensión
 - 4) Llenado capilar enlentecido.
- e. **Sistema respiratorio (30-60%):**
 - 1) Tos
 - 2) Disnea
 - 3) Dolor torácico
- f. **Sistema neurológico (10-20%):**
 - 1) Cefalea
 - 2) Meningismo
 - 3) Alteración del estado de consciencia

4) Síncope.

g. Hemograma:

1) Leucocitosis (<20.000 / mm³) con neutrofilia y linfopenia

2) Anemia

3) Trombocitopenia

h. Marcadores de inflamación y coagulación elevados:

1) PCR

2) VES

3) Ferritina

4) Fibrinógeno

5) LDH

6) IL-6.

7) Fibrinógeno

8) Dímero D

9) TP y TTPa

10) Procalcitonina (no necesariamente elevada, puede estar normal)

i. Hallazgos de laboratorio adicionales:

a) Hiponatremia

b) Hipoalbuminemia

c) Elevación de transaminasas (ALT, AST)

d) Elevación de azoados (creatinina, urea y creatina quinasa)

e) NTpro-BNP muy elevado (>200 ng/l)

f) Elevación de enzimas miocárdicas (troponina-I, CPKMB)

g) Hemocultivos: generalmente Negativos

h) Líquido cefalorraquídeo: pleocitosis leve.

j. Otros datos paraclínicos relevantes:

- 1) Radiografía de tórax: indicada en caso de sintomatología respiratoria o para localizar dispositivos (tubo endotraqueal o catéter central). Puede mostrar infiltrados unilaterales o bilaterales, condensaciones parcheadas, en vidrio esmerilado o patrón intersticial, atelectasias o derrame pleural.
- 2) Tomografía computarizada torácica: no se recomienda de rutina, excepto en neumonía complicada, mala evolución o en paciente inmunocomprometido.
- 3) Ecocardiograma: se recomienda en todos los pacientes con MIS-C. Puede revelar características generales de miocarditis (disfunción sistólica del ventrículo izquierdo) o cambios de la enfermedad de Kawasaki (dilatación de las arterias coronarias, valvulitis, derrame pericárdico). Otros hallazgos como la dilatación o aneurismas de las arterias coronarias pueden desarrollarse durante el curso de la enfermedad.
- 4) Ecografía abdominal: indicado si existe clínica indicativa de abdomen agudo. Puede revelar hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, edema de la pared intestinal, ascitis o ileocolitis.
- 5) Electrocardiograma: puede mostrar bloqueo cardíaco (primer, segundo o tercer grado), arritmias supraventriculares y ventriculares, alteraciones indicativas de afectación miocárdica (aumento del intervalo QT, intervalo QTc prolongado, elevación del segmento ST, anomalías de onda T).

En el contexto de un paciente con sospecha de PIMP-ST, una prueba diagnóstica SARS-CoV-2 (RT-PCR, pruebas antigénicas o serologías) es positiva en la mayoría de los casos, por una infección aguda o reciente, por lo que se recomienda al menos una prueba RT-PCR ante la sospecha clínica, que de ser negativa debería repetirse dentro de las próximas 48 horas. (16)

Se ha sugerido en reportes recientes (17) que el síndrome resulta de una respuesta inmunitaria anormal al virus, con algunas similitudes clínicas con la enfermedad de Kawasaki (KD), el síndrome de activación de macrófagos (MAS) y el síndrome de liberación de citoquinas. Sin embargo, según los estudios disponibles, MIS-C parece tener un inmunofenotipo distinto de KD y MAS.

Se desconocen los mecanismos exactos por los cuales el SARS-CoV-2 desencadena la respuesta inmune anormal. Se sugiere un proceso post infeccioso, basado en el momento del aumento de estos casos en relación con el pico de casos positivos de COVID-19 en la misma comunidad (17).

Los mismos estudios preliminares antes mencionados sugieren que los pacientes con MIS-C grave tienen anticuerpos tipo inmunoglobulina G (IgG) persistentes con mayor

capacidad para activar monocitos, citopenias persistentes (particularmente linfopenia de células T) y mayor activación de células T CD8+. células que difieren de los hallazgos en la infección aguda por COVID-19. La certeza de estos hallazgos es limitada debido al pequeño número de pacientes en estos estudios. (16), (17)

1.1.5.6. Tratamiento

No hay datos suficientes para recomendar el uso de un tratamiento específico en pacientes pediátricos o de recomendar el uso de medicamentos aprobados en adultos como antivirales o inmunomoduladores, como parte del manejo contra COVID-19 en menores de 18 años. Las consideraciones generales, así como condiciones subyacentes, la gravedad de la enfermedad, el potencial riesgo de toxicidad o de interacciones farmacológicas indeseadas, deben orientar las decisiones médicas e individualizar la terapéutica de cada caso. (18)

Actualmente, remdesivir es el único fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de COVID-19 en pacientes hospitalizados. Está aprobado para adolescentes con COVID-19 ≥ 12 años y con peso ≥ 40 kg. Remdesivir también está disponible para pacientes más pequeños (que pesen 3,5 kg), a través de una autorización de uso de emergencia, también emitida por la FDA. (18)

Según la SLACIP se puede considerar su uso de Gammaglobulina intravenosa en pacientes con MIS-C / PIMS, así como el uso de corticoterapia a aquellos con necesidad de oxígeno suplementario o un aumento de la asistencia respiratoria. (19)

1.2. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

1.2.1. Marcadores Inmunológicos Celulares e Infección por SARS-CoV2

Según el reporte publicado por la IFCC (Federación internacional de Bioquímica clínica y laboratorio médico por sus siglas en inglés), basado en estudios observacionales, publicó en noviembre del 2020 una recopilación de parámetros paraclínicos y su principal alteración en pacientes COVID-19, encontrando relevantes el aumento en los niveles de LDH, ALT, AST, Billirrubina total, Creatinina, Dímero D, Procalcitonina, Proteína C Reactiva, Ferritina, IL-6, Troponina cardiaca I de alta sensibilidad, NT proBNP/ BNP, Lactato, BUN, Leucocitos y neutrófilos. A su vez encontrando niveles disminuidos de linfocitos, plaquetas y albumina sérica. (41)

Si bien estos resultados se basaron en población adulta, estudios en pacientes pediátricos arrojan resultados similares haciendo énfasis en la eosinopenia como principal hallazgo dentro de la biometría hemática.

1.2.2. La Serie Blanca y la infección por SARS- CoV-2

1.2.2.1. Neutrófilos

Son los leucocitos más abundantes en la sangre y representan del 40 al 60 % de las células inmunitarias circulantes en individuos sanos. Los neutrófilos son las primeras células en responder ante un proceso infeccioso gracias a que se extravasan rápidamente de los vasos sanguíneos al tejido. (44)

Los neutrófilos poseen varios mecanismos contra patógenos como por ejemplo el estallido oxidativo, la desgranulación, la fagocitosis y la liberación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET). Su papel es más prominente en la infección bacteriana, pero también pueden contribuir a la inmunidad antiviral. (44)

Una proporción alterada de neutrófilos frente a linfocitos ocurre en muchas afecciones, como el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, la sepsis y los trastornos inflamatorios, incluido el lupus eritematoso sistémico (LES) y la psoriasis. Los pacientes con COVID-19 con enfermedad grave tenían recuentos absolutos de neutrófilos significativamente más altos, similares a la neutrofilia reportada por enfermedades por coronavirus previas como el del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS), así como en el Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS). (44)

La respuesta antiviral limitada en COVID-19 puede exacerbar la infiltración de neutrófilos, lo que resulta en una inflamación exagerada produciendo por ejemplo neumonitis por hipersensibilidad que se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. (44)

Tras la infección por SARS-CoV-2, se ha observado un número elevado de neutrófilos en el epitelio nasofaríngeo y más tarde en las partes más distales del pulmón. También se han detectado recuentos elevados de neutrófilos en sangre periférica de muestras de laboratorio de pacientes COVID-19, sin embargo en el trascurso de la historia natural de la enfermedad, pueden reportarse valores normales o neutropenia.(44)

1.2.2.2. Linfocitos

El virus del SARS-CoV-2 infecta los linfocitos T a través de la unión al receptor de membrana CD147. Las células T humanas son especialmente afectadas por el SARS-CoV-2, que reduce el recuento de células T casi 2 veces por debajo del límite de referencia. (1)

Este efecto es más evidente en pacientes críticos con COVID-19 donde células T CD4+, CD8+ y las células NK (asesinas naturales o Natural Killers cells por sus siglas en ingles) mostraron una producción reducida de citoquinas antivirales en pacientes con infección por SARS-CoV-2. (1)

Se identificó un potencial citotóxico reducido en pacientes con COVID-19, particularmente en aquellos que requirieron UCI, y se asoció con niveles séricos más elevados de IL-6. (1)

Se han reportado células T CD8+ y CD4+ específicas para el virus del SARS-CoV-2 circulantes en el 70 % y el 100 % de los pacientes diagnosticados de COVID-19, respectivamente. Se detectaron células T CD4+ reactivas al SARS-CoV-2 en el 40% y 60% de individuos no expuestos, lo que indica reconocimiento cruzado de células T entre los coronavirus circulantes del “resfriado común” y el SARS-CoV-2 (1).

La presencia de linfopenia se ha hipotizado por varios mecanismo como el Agotamiento de células T, donde la expresión del marcador de muerte celular programada (conocido como PD-1 por sus siglas en ingles), que está asociado con el agotamiento de las células T, fue más alto en las células T de pacientes con COVID-19 que en personas sanas. La activación de la proteína P53 en la superficie de los linfocitos, lo que sugiere un papel de la apoptosis y por consiguiente de linfopenia, así como secuestro tisular en áreas de extenso compromiso tisular o la supresión medular mediado por citocinas.

Otro mecanismo conocido previamente en infecciones crónicas como el HIV o enfermedades degenerativas como el cáncer es la piroptosis de linfocitos, que induce

linfopenia en estados altamente inflamatorios, y por último se ha estudiado el daño citopático directo del virus en las células T infectadas. (1)

1.2.2.3. Monocitos

Los monocitos son un subconjunto de leucocitos que se originan principalmente en la médula ósea y circulan en el torrente sanguíneo, una vez realizan diapédesis, son capaces de diferenciarse en macrófagos y/o células dendríticas. En función de la cantidad de expresión de distintos marcadores de superficie, los monocitos en humanos se dividen en dos subgrupos principales con diferente caracterización. Los monocitos clásicos o CD14+ CD16- se conocen como los monocitos más convencionales, el segundo subtipo de monocitos humanos es la población de monocitos CD16+ que a su vez consiste en intermedios (CD14++CD16+) y no clásicos (CD14+CD16++).

Además, tienen capacidad de diferenciación en el pulmón para convertirse en macrófagos parenquimatosos que en la etapa siguiente provocan la formación de macrófagos alveolares. (43)

Los monocitos de sangre periférica son células mononucleares fundamentales para proporcionar un control apropiado de patógenos, incluyendo virus. No obstante, se ha descubierto que después de la infección por SARS-CoV-2, algunas de sus funciones se interrumpen, incluida la producción de citoquinas y la quimiotaxis. En otras palabras, se ha observado un patrón de perfiles alterados de quimiocinas y citocinas en los monocitos sanguíneos de pacientes con COVID-19. Esto contribuye a una serie de respuestas ineficientes que posteriormente aumentan la patogénesis de COVID-19 y conduce a un aumento en las tasas de mortalidad. (43)

Los reportes en relación a la alteración en el número de monocitos sanguíneos durante la infección por coronavirus dependen del estadio de la enfermedad y son variables en diferentes estudios. Los análisis de citometría de flujo de muestras de sangre de COVID-19 demostraron que el recuento de monocitos no cambió, mientras que el tamaño de los monocitos era más grande que los monocitos normales que estaban relacionados con un fenotipo inflamatorio. En general, la alteración en el recuento de monocitos, es inespecífica en la infección por SARS-CoV2. (43)

1.2.2.4. Basófilos

Los basófilos y los mastocitos son componentes importantes del sistema inmunitario innato y promotores de las respuestas inmunitarias de tipo 2 que protegen principalmente contra las infecciones parasitarias y actúan en las reacciones alérgicas, especialmente en la anafilaxia, pero que también pueden desempeñar un papel importante en infecciones virales. (42)

En los reportes de casos actualmente, el conteo y/o porcentaje de basófilos parece estar reducido en pacientes con COVID-19 en comparación con los no infectados. (42)

Con respecto a la infección por SARS-CoV 2, es probable que los basófilos desempeñen un papel importante en la promoción de la respuesta de anticuerpos gracias a su capacidad para liberar IL-4. IL-4 puede representar una citocina central en la patogenia de la neumonía grave por COVID-19.

La IL-4 puede alterar la barrera endotelial mediante la remodelación, la regulación al alza de la expresión de la molécula de adhesión de células vasculares-1 (VCAM-1) y la proteína quimiotáctica de monocitos-1, lo que induce hiperpermeabilidad y provoca fugas microvasculares. (42)

En este contexto, los mastocitos pueden participar en el estado procoagulante típico de los pacientes con COVID 19 al liberar VEGF-A proangiogénico, histamina y factor de necrosis tumoral alfa, lo que lleva a la activación endotelial en los septos alveolares inflamados y posterior formación de fibrina a través de la activación de vías de coagulación tanto extrínsecas como intrínsecas. (42)

En conclusión, se necesita más evidencia para mejorar aún más nuestro conocimiento sobre los basófilos y los mastocitos en las infecciones virales. Los estudios sobre la infección por SARS-CoV 2 y las poblaciones de células y citocinas involucradas pueden representar una oportunidad para comprender mejor la fisiología y mecanismos fisiopatológicos de las infecciones virales y de la respuesta inmune humana que puedan, en el futuro, conducirnos a nuevas terapias y abordajes. (42)

1.2.2.5. Eosinófilos

Los eosinófilos son células que se diferencian en la médula ósea a partir de las células pluripotenciales con antígeno CD34+. Pueden también desarrollarse fuera de ésta, principalmente en tejido pulmonar cuando existe inflamación en la vía aérea.

Inicialmente se diferencian a precursores híbridos comunes para eosinófilos y basófilos, tras lo cual adquirirán un linaje específico de eosinófilos. Su maduración depende principalmente de factores de transcripción y citocinas (Tablas: 1 y 2). (20).

Gran parte de su respuesta se debe a quimiocinas, específicamente a la eotaxina 1, 2 y 3; proteína inflamatoria de macrófagos (MIP)-1^a y al regulador de su activación expresado en células T (RANTES). (20)

De la médula ósea, los eosinófilos se liberan ya maduros con un promedio de vida en sangre periférica de 18 horas. Previo a este proceso de maduración final es cuando toma lugar la producción de gránulos proteicos del eosinófilo.

En su mayoría, los eosinófilos ya maduros, logran migrar a los tejidos (timo, tracto gastrointestinal, útero, glándula mamaria) en donde son capaces de sobrevivir por 2 semanas.

Estas células juegan varios papeles importantes en condiciones normales: desarrollo orgánico, metabolismo, reclutamiento linfocitario, reparación de tejidos,

Los eosinófilos presentan una apariencia característica con un núcleo bilobulado y gránulos citoplásmicos grandes (primarios y secundarios, específicos o cristaloides).

Los primarios producen y secretan proteínas preformadas incluyendo: proteínas catiónicas, citocinas y quimiocinas; mientras que los gránulos cristaloides contienen las proteínas específicas: catiónica, neurotoxina eosinófila, peroxidasa del eosinófilo.

Dentro de sus características estructurales es importante mencionar su contenido lipídico, el sitio de fabricación de leucotrienos, tromboxano y prostaglandinas además de vesículas citoplásmicas; todos involucrados en los mecanismos de secreción de esta célula; los cuales consisten en exocitosis, citólisis y degranulación. La exocitosis puede ocurrir mediante un mecanismo clásico en el que los gránulos se liberarán de manera individual o; mediante exocitosis compuesta: los gránulos liberarán su contenido tras la fusión de sus poros.

A diferencia de la exocitosis, está la citólisis, mecanismo mediante el cual la célula o sus estructuras se rompen o necrosan y los gránulos se liberan de manera intacta, mismos que cuentan con organelos secretores extracelulares. Como mecanismo característico de los eosinófilos se encuentra la degranulación fragmentada (poco a poco), la cual involucra un sistema de vesículas periféricas pequeñas y vesículas grandes ligadas a la membrana: vesículas "sombrero" del eosinófilo: las proteínas se liberan de los gránulos, transitan a través del citoplasma y se liberan a la membrana celular sin necesidad de una nueva síntesis de mediadores ya que se liberan los que se encontraban preformados. Todas estas características hacen que los eosinófilos sean células únicas dentro de la respuesta celular innata o adaptativa. (20)

Los eosinófilos se diferencian de otras células de la inmunidad debido a sus receptores de superficie especializados: receptor IL-5 subunidad alfa, receptor de quimiocinas CC3: CCR-3 y lectina 8 SIGLEC-8 (sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin 8).

La IL-5 y sus efectos intervienen en gran parte de la biología del eosinófilo; siendo capaz de trabajar en sinergia con IL-4 e IL-13, eotaxinas, ser promotora de activación y reclutamiento eosinófilo. (20)

Como parte fundamental del tránsito de eosinófilos hacia tejido no hematopoyético se encuentra la eotaxina, misma que como se ha descrito previamente trabaja en manera sinérgica con el eosinófilo.

Matthews et al. (1998) para dilucidar de manera correcta el papel biológico de ésta molécula; realizaron un modelo de estudio en ratones salvajes saludables y en aquellos con deficiencia de la molécula; los ratones con deficiencia de eotaxina presentaban disminución selectiva en el número de eosinófilos existentes en el tejido no hematopoyético que requería acción de los mismos a manera de respuesta, incluyendo reducción de eosinófilos tímicos en los sujetos de estudio afectados por alteración en niveles de eotaxina; siendo así por excelencia una molécula reguladora fundamental del tráfico fisiológico de este grupo de células en los diferentes estados de salud. La reducción marcada y selectiva de eosinófilos en tejidos de los sujetos de estudio, sanos; indica que la eotaxina juega un papel importante ya que al menos seis quimiocinas emiten señales a través del receptor de eotaxina (in vitro). Se puede añadir a esta premisa que en estados inflamatorios la eotaxina tiene la capacidad de reclutar eosinófilos con mayor relevancia que otros quimioatrayentes, siendo capaz de trabajar en sinergia con IL-5. Dentro del papel de supervivencia eosinófila, la eotaxina cuenta con la capacidad de hacer que los eosinófilos generen de manera autocrina factores para su supervivencia en la *matriz extracelular*, ejerciendo así un efecto directo en los tejidos y no en circulación o médula ósea. En el tracto respiratorio, la eotaxina es producida por células epiteliales (21)

1.2.2.6. Eosinopenia Como Biomarcador Diagnóstico

La infección viral de COVID-19 se esparció rápidamente en el mundo y ha permanecido presente generando nuevos casos o reinfecciones en algunos pacientes. Los síntomas de la enfermedad pueden ser fácilmente confundidos con otros tipos de neumonías (bacteriana o por otras causas virales), debido a esto es de vital importancia poder establecer métodos para sospecha diagnóstica que sean costo/efectivos y que demuestren eficacia en el momento de enfocar el diagnóstico presuntivo a uno definitivo. El poder identificar correctamente una infección puede llegar a ser difícil en la sala de emergencias. Usualmente una leucocitosis neutrofílica se usa como biomarcador diagnóstico pese a su falta de especificidad en situaciones de estrés (23). Desde finales

del siglo XIX, muchos autores han realizado investigaciones en torno a la relación del conteo eosinófilo y su relación como biomarcador en infecciones. En el año de 1893, Zappert lo reportó como un signo diagnóstico en infecciones agudas y ha sido utilizado desde entonces; esto debido a que la eosinopenia es una respuesta al estrés, misma que en el contexto de infección, sería una respuesta secundaria a la fase aguda de estrés que genera la misma. La mayoría de estudios realizados han sido en pacientes adultos (22).

Actualmente se encuentran en desarrollo varios estudios para poder determinar a este biomarcador dentro del margen de análisis de infecciones causadas por virus.

En base a los datos reportados en el estudio retrospectivo y observacional realizado por Lavoiget y Le Borne en 2019, de un total de 446 pacientes con infecciones bacterianas versus 446 pacientes no infectados, se obtuvieron valores de modificación en todos los campos leucocitarios ($p < 0.001$) en quienes si presentaron un proceso infeccioso. Dentro de estos resultados cabe recalcar que una eosinopenia grave ($<40/mm^3$) presenta una especificidad de 94% para el diagnóstico de infección a la vez que se considera como marcador pronóstico en pacientes infectados admitidos a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y un predictor de reingreso temprano; así como también representa con buena especificidad ser un marcador temprano para diagnóstico de enfermedades infecciosas (descrito mayoritariamente en torno a bacterianas). (23)

En un estudio realizado en el año 2015 en un hospital pediátrico en Turquía, se analizó retrospectivamente los casos de pacientes entre rangos de edad de 1 mes a 14 años que fueron atendidos en el servicio de urgencias. Dentro de los datos recolectados se incluyeron: niveles de proteína C reactiva (PCR), nivel de leucocitos, neutrófilos, eosinófilos, resultados de estudios microbiológicos, evaluaciones de imagenología y el manejo respectivo de los casos. Durante el período de estudio (julio de 2011- Junio de 2013), un total de 340044 pacientes fueron admitidos en emergencias pediátricas; de éstos: 69570 niños mayores a un mes presentaban síntomas de respuesta inflamatoria sistémica. Se tomaron en cuenta 876 casos que cumplían con parámetros definitorios y criterios de inclusión; de estos un total de 355 (40.5%) pacientes presentaban infección de origen viral: grupo 2; y, 521 (59.5%) infección bacteriana confirmada: grupo 1. 19 pacientes fallecieron. Dentro de los resultados se concluyó que el nivel de neutrófilos, eosinófilos y niveles de PCR constituyen factores de riesgo independientes para ser determinantes de infección; tomando en cuenta que ningún reactante de fase aguda permite identificar la diferencia al 100% entre etiología viral y/o bacteriana. (22)

Varios autores y estudios han demostrado el valor predictor de la eosinopenia en pacientes infectados graves, en comparación a otras patologías causantes de síndrome inflamatorio. Los pacientes que presentan valores de eosinopenia significativa, se

asocian a un aumento del tiempo de hospitalización (tendencia medida con el coeficiente de correlación de Pearson – 0.062 (95% IC) para el día 3 de hospitalización y 0.076 (95% IC) para el día 7); mortalidad (D3: 16/mm³ en pacientes fallecidos versus 70/ mm³ en pacientes que sobrevivieron la enfermedad – diferencia no estadísticamente significativa – ($p > 0.006$)) y requerimiento de ventilación mecánica en enfermedades (crónicas) sobre-infectadas que se han descompensado. (24)

Valores de corte de eosinófilos de 50/mm³ presentan en base a este estudio, una sensibilidad de 67,2% y una especificidad de 75.8% para cualquier sitio de infección. La eosinopenia severa (<10/mm³) presenta una sensibilidad de 35,4% y una especificidad de 94.4% con riesgos relativos positivos y negativos de 6.3 y 0.7, respectivamente. Dentro del grupo de pacientes infectados, los valores de eosinopenia mantienen su tendencia a profundizarse a medida que la infección se torna más severa ($p < 0.0001$). Lavoignet y Le Borne, dentro de su estudio asocian los parámetros clínicos con parámetros biológicos para poder estudiarlos como biomarcadores de severidad en infección; dentro de los cuales salen a relucir los valores de eosinopenia (<10/mm³) o linfopenia severa (<700/mm³) asociados a proteína C reactiva (PCR) > 40 mg/L y alza térmica > 38,5° C que generan una especificidad del 100% para el diagnóstico de un proceso infeccioso (23).

En un estudio realizado por Wang, Zheng; et al.; en el año 2021 se analizaron un total de 143 pacientes con COVID-19, 143 con infección por neumonía bacteriana y 145 con neumonía viral convencional.

El estudio se llevó a cabo con un grupo modelo: 140 pacientes infectados con COVID-19, 80 con neumonía bacteriana y 60 padeciendo neumonía viral convencional; este grupo se validó en base a la misma edad y sexo. Así mismo, en el estudio se establecieron patrones singulares de análisis de laboratorios en el grupo modelo por medio de un nomograma que se validó con un grupo de validación externa.

En base a los análisis realizados para poder determinar las diferencias entre COVID-19 y otros tipos de neumonías se obtuvieron resultados significativos mediante regresión LASSO y logística multivariada en donde se concluye que: eosinófilos, proteínas totales, prealbúmina, lipoproteína colesterol de alta y baja densidad; pueden apoyar en el proceso de esta diferenciación. El proceso de plantear diagnósticos diferenciales inicialmente se realizó mediante métodos de imagenología como RX y CT de torax, los mismos con características específicas de la evolución viral a nivel pulmonar con una asertividad del 91%. Sin embargo; las técnicas de diagnóstico por imagen requieren radiación, misma que no puede ser aplicada en todos los pacientes. Debido a esto se implementan métodos diagnósticos de laboratorio que jueguen un papel indicador para etapas tempranas de COVID-19. Como parte de estos métodos de laboratorio para

COVID-19 se encuentra actualmente la RT-PCR que tiene un porcentaje de falsos negativos de 15-20% y que así mismo presenta riesgo de contaminación en el proceso de toma de muestra o su procesamiento; además de tener ciertos limitantes en lo que respecta a su accesibilidad. En contraste con esta premisa, se evalúan resultados de exámenes convencionales generales de laboratorio que se encuentran disponibles en la mayoría de centros de atención de salud independientemente de su nivel de atención y presentando beneficios costo/efectivos. (24)

Existen varios reportes en los que se analiza el valor de estudios de laboratorio en COVID-19 y su correlación con diagnósticos diferenciales. Se encontró uno en el que se compara pacientes con COVID-19 y neumonía por influenza indicando que ambas cohortes mostraron disminución del recuento linfocitario, aunque la cohorte de influenza tuvo valores más altos del conteo de células blancas y cifras PCT con las que se relacionó. La muestra estuvo conformada por 246 ingresados con COVID-19 y una cohorte de 120 pacientes con influenza; empleando un sistema de análisis de datos retrospectivo. En base a los resultados de esta cohorte es importante mencionar que el virus de SARS-COV2 puede inducir una respuesta inflamatoria en el sistema inmune debido a una cascada de citocinas, causando disminuciones significativas en el conteo linfocitario sobre todo en pacientes con cuadros de la enfermedad severos (25)

En el artículo publicado por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas en el año 2020 con una muestra de 788 pacientes sintomáticos sospechosos para infección por SARS-COV2 con rangos de edades de 7-98 años para lo cual se adecuó un rango intercuartílico: 27-45 años. En este estudio se demuestra la correlación existente entre bajos conteos de células blancas: eosinófilos y neutrófilos, con una alta probabilidad de ser positivo para COVID-19. Estos resultados se obtuvieron a partir de 3 modelos: todos los pacientes (n=788), casos confirmados para COVID 19 (n=54), controles (n=734), en los cuales se puede apreciar la diferencia estadísticamente significativa existente entre los valores de eosinófilos y la positividad para la enfermedad con un ODS RATIO AJUSTADO (AOR) de 0.89 por $1 \times 10^9/L$; 95% de intervalo de confianza (IC), 0.83-0.94. Obteniendo en base a esto, una media de eosinófilos en los pacientes positivos de $0.02 \times 10^9/L$; datos que mediante el test de Yates corregido χ^2 y Mann-Whitney-Wilcoxon se obtuvo un valor de P para variables categóricas y continuas de $p < 0.001$ (6). Lo cual convierte a este hallazgo de laboratorio en significativo dentro del grupo de biomarcadores diagnósticos y su correlación con COVID-19 como predictor temprano de positividad de la enfermedad, debiendo así ser considerado para estratificación de poblaciones en riesgo, diagnóstico y rastreo de probables contactos positivos (24).

Durante los primeros reportes en la pandemia de COVID-19, la eosinopenia fue descrita por Li et al (26) ,en 2020, como un dato distintivo de esta infección en pacientes que presentaban fiebre a su valoración inicial.

Para la predicción de casos SARS-CoV-2 positivos (diagnóstico basado en RT-PCR), la eosinopenia, en el estudio antes mencionado, tuvo una sensibilidad del 74,7% y una especificidad del 68,7% con un área bajo la curva (AUC por sus siglas en inglés) de 0,717.

La combinación de eosinopenia y Proteína C Reactiva elevada a su vez presentó una sensibilidad del 67,9 % y una especificidad del 78,2 % (AUC=0,730) (26), mayor incluso a la combinación de PCR con neutropenia o linfopenia, lo que presupone un mayor rol en la fisiopatología de la enfermedad por SARS-CoV-2 de los eosinófilos, y por lo tanto, una mayor importancia en su análisis a priori de pacientes sospechosos de COVID-19 y a posteriori en nuevos estudios al respecto.

Por otro lado, tras dos años de pandemia, infecciones estacionales previo a Covid-19 como Influenza no han dejado de ser un diagnóstico diferencial, en incluso reportes de coinfección de ambos virus respiratorios, ya que ambas comparten características clínicas y biológicas similares. (27)

Los resultados de laboratorio de dos cohortes de pacientes con SARS-CoV-2 (N=50) e Influenza A (N=41) (diagnóstico confirmado por RT PCR en ambos casos) presentaban eosinopenia como hallazgo importante en ambos grupos, sin embargo tras un análisis más detenido, en el grupo de COVID-19 hubo más casos informados de eosinopenia completa (76% vs 48%), por lo que se podría sugerir la presencia de eosinopenia absoluta, aún en épocas de Influenza estacional, como un marcador más afín a una infección por SARS-CoV-2. (28)

Con respecto a la presencia de eosinopenia y eosinopenia absoluta como marcador en el diagnóstico y/o severidad de la infección por SARS-CoV-2 en el paciente pediátrico, la información médica y científica publicada al momento de este trabajo investigativo es mínima (presuponemos que nuestro trabajo podría ser el primero en población pediátrica) comparada con la presente en adultos, que aunque también es reducida, al menos representa una fuente de información para estudios de mayor impacto.

Aun así, dentro de la literatura disponible al momento, podemos encontrar distintos estudios con resultados que exponen datos concordantes con estudios en adultos, aunque no todos expresan en sus discusiones el posible rol útil del conteo de eosinófilos con el diagnóstico de COVID-19 pediátrico.

En mayo del 2020 en el epicentro de la Pandemia, Hu Du et al, publica un reporte de 183 casos de pacientes con COVID-19 entre 3 y 15 años de un hospital en Wuhan, donde la mayoría de pacientes diagnosticados de Infección por SARS-CoV-2 eran asintomáticos (75%), dentro de los hallazgos de laboratorio, la mayoría de resultados se encontraban en parámetros normales a excepción de un conteo bajo de eosinófilos (menor a 5 células por microlitro) en 29.5% de los pacientes sin predominio entre aquellos con antecedentes de alergia o asma, por lo que los autores especulan la relación entre la disminución de linfocitos T helper 2 y de citoquinas como la Interleucina-5 como explicación de la eosinopenia asociada, por lo que no consideran como marcador diagnóstico de COVID-19 en niños, a diferencia de lo sugerido en adultos en base a otros estudios antes mencionados. (32)

Al mismo tiempo en el mes de mayo en la India, N Tiwari et al, publica un reporte de casos (N=11) en un hospital de tercer nivel donde la presencia de eosinopenia esta presente en 36.3% de los casos de pacientes COVID-19 pediátricos, sin embargo dentro de sus conclusiones descarta la utilidad del valor de eosinófilos en el paciente pediátrico. Aun así se reconocen las limitaciones de su estudio. (33)

Por otro lado en Arabia Saudita Harbi SA et al, en septiembre de 2020, publica el estudio PERSONA (The Pediatric Coronavirus in Saudi Arabia por sus siglas en inglés) una cohorte retrospectiva de casos COVID-19 pediátrico (N=24) a inicios de la pandemia (de marzo a mayo del 2020) en un hospital donde la presencia de eosinopenia no solo fue el hallazgo más común (75%) sino que dentro de sus conclusiones propone el estudio de la misma como potencial marcador diagnóstico y pronostico, así como sus posibles implicaciones en el papel de la infección por SARS-CoV-2. (34) (38)

En Brasil Viela TS et al. en 2020 publica los resultados de su estudio retrospectivo en menores de 11 años (N=93), cuyos resultados y conclusiones asocian la presencia de eosinopenia con un mayor riesgo de hospitalización, complicaciones y peor pronóstico (RR 5,27 (95% IC 1,62–19,35)) que aquellos que no. (35)

Con respecto a la importancia de la eosinopenia en el paciente pediátrico con sospecha de COVID-19, Lindsley AW et al. (37), ya proponía a mediados de abril del 2020, que el desarrollo de vacunas implicase en sus estudios experimentales a aquellos pacientes enfermos (por ejemplo ASMA) bajo terapias inmunosupresoras que presentaran conteos de eosinófilos bajos de manera basal, sugiriendo la relación de la interleucina-5 y los linfocitos T Helper 2 antes mencionados. (39)

Un estudio experimental publicado en octubre de 2020, basado en las características inmunitarias del tracto respiratorio superior específicas de la infancia, sugiere que los niveles de eosinófilos en la sangre son un predictor fuerte y bien conocido de la

inflamación mediada por linfocitos T Helper 2, como ocurre en COVID-19. Por lo que la medición de los valores de eosinófilos en sangre podría usarse como un indicador informativo y más accesible (aunque menos poderoso) para investigar la asociación entre la inflamación de la mucosa respiratoria y los resultados de COVID-19. (40)

Finalmente, en marzo 2022, Sahin A et al, publica un estudio unicentrico tipo retrospectivo con 190 pacientes menores de 18 años de edad realizado en Turquía, donde se evidencia la presencia de eosinopenia en el 32.2% de casos positivos por RT-PCR, si bien se afirma que es el hallazgo de laboratorio más frecuentemente encontrado, no se concluye ni se propone su relevancia para el diagnóstico de COVID-19 pediátrico. (36)

1.2.2.7. Plaquetas e Infección por SARS-CoV-2

Como principal mediador de la formación de coágulos, las plaquetas se convirtieron en uno de los aspectos clave en la investigación del SARS-CoV-2. Las plaquetas pueden facilitar la captación del virus mediante la secreción de furina, proproteína convertasa similar a la subtilisina. La escisión de la proteína espiga del SARS-CoV-2 por furina mejora las capacidades de unión y la entrada del virus en varios tipos de células. En pacientes con COVID-19, el recuento de plaquetas difiere entre infecciones leves y graves. Los pacientes con síntomas leves tienen un recuento de plaquetas ligeramente elevado, mientras que la trombocitopenia es un sello distintivo de las infecciones graves por COVID-19. El recuento bajo de plaquetas se puede atribuir a la apoptosis plaquetaria y la incorporación de plaquetas en microtrombos (consumo periférico) y a eventos trombóticos graves. La formación excesiva de trombos observada se debe a la hiperactivación de las plaquetas provocada por la infección. Se han sugerido varios factores en la activación de plaquetas en COVID-19, como hipoxia, daño vascular, factores inflamatorios, NETs, interacción SARS-CoV-2, reacciones autoinmunes y activación autocrina. (45)

COVID-19 altera las concentraciones plasmáticas de quimiocinas y citocinas. Los perfiles de quimiocinas plaquetarias se alteran y contribuyen a las tormentas de citocinas descritas observadas en pacientes gravemente enfermos con infección por SARS-CoV2. (45)

2. JUSTIFICACIÓN

La infección por SARS-CoV-2 se convirtió en una pandemia, los estudios realizados ante la misma han influido, en su gran mayoría, de manera positiva a favor de reducir la morbimortalidad de la población de cada país.

El presente trabajo no solo busca aportar conocimiento científico ante la misma, tiene como objetivo proporcionar información relevante a la comunidad médica, en especial al personal de salud de mayor contacto con pacientes pediátricos, grupo etario en el que las medidas preventivas como la vacunación a penas se están implementando de manera sistemática, por lo tanto, representan en el presente año 2022 uno de los principales focos de interés sanitario.

Adicionalmente se aspira dar apertura e iniciativa a otros profesionales de la comunidad científica para más investigaciones en relación con la prevención, diagnóstico, pronóstico, e incluso nuevas estrategias terapéuticas en el paciente pediátrico COVID-19.

3. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

La infección por SARS-CoV-2 representa actualmente un problema global, como se ha mencionado previamente existen estudios realizados en población adulta donde se ha encontrado una relación entre la presencia de marcadores celulares como la eosinopenia absoluta con la presencia de COVID-19 en pacientes sospechosos de serlo, por lo que resultaría útil en el paciente pediátrico que los hallazgos estén a la par de los resultados previamente mencionados haciendo énfasis en la mayor disponibilidad de una citometría hemática en la mayoría de unidades de salud en comparación con la capacidad de realizar pruebas RT-PCR o Pruebas rápidas antigénicas para SARS-CoV2.

Al momento de redactar el presente documento no se cuenta con estudios previos del tema, por lo que basado en los datos recolectados en el servicio de Pediatría del Hospital General del Sur de Puebla “Dr. Eduardo Vázquez Navarro” nace la siguiente pregunta de investigación:

¿CUÁLES SON LAS VARIACIONES CITO HEMATOLÓGICAS EN INFECCIÓN POR SARS-COV-2 EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO EN UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL?

4. HIPÓTESIS

No necesario para el tipo de estudio

5. OBJETIVOS

5.1. General

- 1) Analizar las variaciones cito hematológicas en infección por SARS-CoV-2 en el paciente pediátrico, basado en los datos epidemiológicos recolectados durante 2 años del servicio de Pediatría de un Hospital de Segundo Nivel.

5.2. Específicos

- 1) Identificar las variaciones cito hematológicas en la infección por SARS-CoV-2 en el paciente pediátrico.
- 2) Describir los marcadores de inflamación en la infección por SARS-CoV-2 en el paciente pediátrico.
- 3) Exponer las características clínicas más frecuentes en la infección por SARS-CoV-2 en el paciente pediátrico.

6. MATERIALES Y MÉTODOS

6.1. Diseño Del Proyecto

6.1.1. Tipo y Características del Estudio

Estudio Descriptivo Transversal Retrospectivo

6.2. Definición del Universo de Trabajo

6.2.1. Población Fuente

Pacientes que ingresan al servicio de pediatría del Hospital General del Sur de Puebla “Dr. Eduardo Vázquez Navarro” con diagnóstico de infección por SARS-COV-2

6.2.2. Población Elegible

Pacientes con resultado positivo por RT-PCR para SARS-COV-2.

6.2.3. Definición de Unidades de Observación

6.2.3.1. Criterios de Inclusión

- a. Paciente menor de 16 años 11 meses de edad.
- b. Paciente ingresado al servicio de Pediatría en el Hospital General de Puebla “Dr. Eduardo Vázquez Navarro”
- c. Paciente con resultado positivo para infección aguda SARS-COV-2
- d. Paciente con citometría hemática dentro de las primeras 24 horas a su ingreso.

6.2.3.2. Criterios de Exclusión

- a. Pacientes con terapia inmunosupresora previa a su ingreso hospitalario

6.2.3.3. Criterios de Eliminación

- a. Paciente que en el transcurso de su estancia hospitalaria fallece.
- b. Paciente que en el transcurso de su estancia hospitalaria cumple 17 años de edad

6.2.4. Estrategia de Muestreo

6.2.4.1. Tamaño de la Muestra

Tras recolección de datos, se obtuvieron 108 pacientes

6.2.4.1.1. Universo De Trabajo

Los pacientes ingresados al servicio de pediatría desde junio 2020 hasta junio 2022

6.2.4.2. Cálculo de la Muestra

Formula Para El Calculo De Muestra Con Una Prevalencia Del 2 a 8%

$$\begin{aligned} & (T2x P(1-P)) / M2 \\ & ((1.96)(1.96) x 0.02(1 - 0.02)) / (0.05)(0.05) \\ & = \quad \mathbf{30 \text{ aproximadamente para una prevalencia del 2\%}} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} & (T2x P(1-P)) / M2 \\ & ((1.96)(1.96) x 0.053(1 - 0.053)) / (0.05)(0.05) \\ & = \quad \mathbf{77 \text{ aproximadamente para una prevalencia del 5.3\%}} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} & (T2x P(1-P)) / M2 \\ & ((1.96)(1.96) x 0.08(1 - 0.08)) / (0.05)(0.05) \\ & = \quad \mathbf{113 \text{ aproximadamente para una prevalencia del 8\%}} \end{aligned}$$

6.2.4.3. Tipo de Muestreo

No probabilístico por conveniencia

6.2.5. Recolección de la Información

6.2.5.1. Fuentes de Información

- a. Expediente e historia clínica pediátrica.
- b. Base de datos de epidemiología.
- c. Registro de atención médica de urgencias pediátricas.

6.2.5.2. Instrumentos de medición

- a. Resultados de citometría hemática
- b. Resultados de Pruebas diagnósticas para COVID-19

6.2.5.3. Definición de Variables y Unidades de Medición

Variable	Definición conceptual	Definición Operacional	Tipo De Variable	Escal a	Medidas
Trombocitosis	Número de plaquetas en muestra de sangre periférica mayor al valor normal para la edad	Número De Linfocitos En Muestra De Sangre Periférica mayor A 450.000 Células Por Microlitro	Cualitativa	Dicotó mica	Si O No
Trombocitopenia	Número de plaquetas en muestra de sangre periférica menor al	Número De plaquetas En Muestra De Sangre Periférica Menor A 100.000	Cualitativa	Dicotó mica	Si O No

	valor normal para la edad	Células Por Microlitro			
Monocitosis	Número de monocitos en muestra de sangre periférica mayor al valor normal para la edad	Número De Monocitos En Muestra De Sangre Periférica mayor A 600 Células Por Microlitro	Cualitativa	Dicotómica	Si O No
Monocitopenia	Número de monocitos en muestra de sangre periférica menor al valor normal para la edad	Número De Monocitos En Muestra De Sangre Periférica Menor A 300 Células Por Microlitro	Cualitativa	Dicotómica	Si O No
Basofilia	Número de basofilos en muestra de sangre periférica mayor al valor normal para la edad	Número De Basofilos En Muestra De Sangre Periférica mayor A 200 Células Por Microlitro	Cualitativa	Dicotómica	Si O No

Basopenia	Número de basofilos en muestra de sangre periférica menor al valor normal para la edad	Número De Basofilos En Muestra De Sangre Periférica Menor A 50 Células Por Microlitro	Cualitativa	Dicotómica	Si O No
Neutrofilia	Número de linfocitos en muestra de sangre periférica mayor al valor normal para la edad	Número De Neutrofilos En Muestra De Sangre Periférica mayor A 7500 Células Por Microlitro	Cualitativa	Dicotómica	Si O No
Neutropenia	Número de linfocitos en muestra de sangre periférica menor al valor normal para la edad	Número De Linfocitos En Muestra De Sangre Periférica Menor A 2000 Células Por Microlitro	Cualitativa	Dicotómica	Si O No
Linfocitosis	Número de linfocitos en muestra de sangre periférica mayor al valor normal para la edad	Número De Linfocitos En Muestra De Sangre Periférica mayor A 4500 Células Por Microlitro	Cualitativa	Dicotómica	Si O No

Linfocitopenia	Número de linfocitos en muestra de sangre periférica menor al valor normal para la edad	Número De Linfocitos En Muestra De Sangre Periférica Menor A 1500 Células Por Microlitro	Cualitativa	Dicotómica	Si O No
Eosinopenia	Número de eosinófilos en muestra de sangre periférica menor al valor normal para la edad	Número De Eosinófilos En Muestra De Sangre Periférica Menor A 10 Células Por Microlitro	Cualitativa	Dicotómica	Si O No
Positivo Para Sars-cov-2 Por Elisa (Antígeno)	Examen De Gabinete Que Analiza Mediante Elisa Antígenos Para Sars-cov-2 De Muestra Nasofaríngea	Prueba De Pesquisa Rápida Para Covid-19	Cualitativa	Dicotómica	Positivo Y Negativo
Positivo Para Sars-cov-2 Por RT-PCR	Examen de gabinete que analiza mediante reacción de cadena de polimerasa a antígenos	Prueba Confirmatoria Para Covid-19	Cualitativa	Dicotómica	Positivo Y Negativo

	para Sars-Cov-2 de muestra nasofaríngea				
Positivo Para Sars-cov-2 Por Deteccion de Anticuerpos IGM	Examen de gabinete que analiza mediante Elisa anticuerpos IGG e IGM para Sars-Cov-2 de muestra nasofaríngea	Prueba De Pesquisa Rápida Para Covid-19	Cualitativa	Dicotómica	Positivo Y Negativo
Proteina C Reactiva (PCR)	Examen de gabinete relacionado con inflamación e infección	Reactante de Fase Aguda	Cualitativa	Dicotómica	Reactivo o no Reactivo
Procalcitonina (PCT)	Examen de gabinete relacionado con inflamación e infección	Reactante de Fase Aguda	Cualitativa	Dicotómica	Normal o Elevada
Deshidrogenasa Láctica (LDH)	Examen de gabinete relacionado con	Reactante de Fase Aguda	Cualitativa	Dicotómica	Normal o Elevada

	inflamación e infección				
Dímero D (DD)	Examen de gabinete relacionado con inflamación e infección	Reactante de Fase Aguda	Cualitativa	Dicotómica	Normal o Elevada
Velocidad de Eritro sedimentacion (VSG)	Examen de gabinete relacionado con inflamación e infección	Marcador de Inflamación	Cualitativa	Dicotómica	Normal o Elevada
Radiografía de Tórax	Examen de gabinete	Presente al momento del estudio	Cualitativa	Dicotómica	Si o No
Tomografía Simple de Tórax	Examen de gabinete	Presente al momento del estudio	Cualitativa	Dicotómica	Si o No
Rinorrea	Exceso de drenaje, que va desde un líquido claro a moco espeso y	Presenta El Sintoma Al Momento Del Estudio	Independiente	Cuantitativo	La Presencia Ausencia De Rinorrea Durante

	proviene de la nariz y las fosas nasales.				El Estudio.
Anosmia	Pérdida parcial o completa del sentido del olfato.	Presenta El Síntoma Al Momento Del Estudio	Independiente	Cuantitativo	La Presencia Ausencia De Anosmia Durante El Estudio.
Dificultad Respiratoria	Respiración difícil o uso de musculatura respiratoria accesoria.	Presenta El Síntoma Al Momento Del Estudio	Independiente	Cuantitativo	La Presencia Ausencia De Dificultad Respiratoria Durante El Estudio.
Dolor Abdominal	Dolor desde el interior del abdomen o de la pared muscular externa, que va desde leve y temporal a intenso	Presenta El Síntoma Al Momento Del Estudio	Independiente	Cuantitativo	La Presencia Ausencia De Dolor Abdominal Durante El Estudio.

Faringodinia	Dolor a nivel de faringe, por inflamación orofaringe ,que puede exacerbarse con la deglucion	Presenta El Sintoma Al Momento Del Estudio	Indepedien te	Cuanti tativo	La Presencia Ausencia De Faringodi nia Durante El Estudio.
Nausea	Percepción desagradable de inminente vomito	Presenta El Sintoma Al Momento Del Estudio	Indepedien te	Cuanti tativo	La Presencia Ausencia De Nausea Durante El Estudio.
Vomito	Expulsión forzada del contenido del estómago por la boca.	Presenta El Sintoma Al Momento Del Estudio	Indepedien te	Cuanti tativo	La Presencia Ausencia De Vomito Durante El Estudio.
Diarrea	Heces blandas y líquidas con mayor frecuencia de lo habitual.	Presenta El Sintoma Al Momento Del Estudio	Indepedien te	Cuanti tativo	La Presencia Ausencia De Diarrea Durante El Estudio.

Convulsiones	Alteración eléctrica repentina y no controlada en el cerebro	Presenta El Síntoma Al Momento Del Estudio	Independiente	Cuantitativo	La Presencia Ausencia De Convulsiones Durante El Estudio.
Rash	Brote temporal de parches de piel enrojecidos, con bultos, escamas o picazón; posiblemente con ampollas o ronchas.	Presenta El Síntoma Al Momento Del Estudio	Independiente	Cuantitativo	La Presencia O Ausencia De Rash Cutáneo
Obesidad	Trastorno caracterizado por niveles excesivos de grasa corporal que aumentan el riesgo de tener problemas de salud.	Presenta Comorbilidad Al Momento Del Estudio	Independiente	Cuantitativo	La Presencia Ausencia De Obesidad Durante El Estudio.

Cardiopatía	Anormalidad del corazón que se desarrolla antes del nacimiento.	Presenta Comorbilidad Al Momento Del Estudio	Independiente	Cuantitativo	La Presencia Ausencia De Cardiopatía Congenita Durante El Estudio.
Asma	Enfermedad del aparato respiratorio que se caracteriza por una respiración anhelosa y difícil, tos, sensación de ahogo y ruidos sibilantes en el pecho.	Presenta Comorbilidad Al Momento Del Estudio	Independiente	Cuantitativo	La Presencia Ausencia De Asma Durante El Estudio.
Epilepsia	Trastorno en el que se interrumpe la actividad de las células nerviosas en el cerebro, lo que provoca convulsiones.	Presenta Comorbilidad Al Momento Del Estudio	Independiente	Cuantitativo	La Presencia Ausencia De Epilepsia Durante El Estudio.

7. PROCESAMIENTO. Y PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN

7.1. Método de Recolección de Datos

Una vez revisado y aprobado el Protocolo de Tesis por parte de los asesores (metodológico y experto) y previo registro ante SIRELCIS, se procedió a la toma de datos correspondientes en el Hospital General “Dr. Eduardo Vazquez N.”

Se tomo de guía inicial los datos disponibles en el servicio de Epidemiología relacionado a resultados positivos para infección por SARS-CoV-2 por prueba rápida antigénica o RT-PCR, evidenciando en el periodo de 2 años estipulado un total de 404 resultados positivos.

Tomando en consideración que la información antes mencionada, se cotejo con los datos disponibles en el área de Estadística, del hospital antes mencionado, con lo cual se redujo a 340 casos atendidos en nuestra unidad hospitalaria.

Tras lo cual se procedió, previo aviso de privacidad y confidencialidad firmado, a revisar los expedientes de manera manual, evidenciando la existencia 120 pacientes con expedientes con folio de los cuales se descartaron 4 por fallecimiento, y 8 no se encontraban disponibles. El resto de casos diagnosticados en nuestra unidad médica corresponde a detección de casos sospechosos sin consulta de salud previa.

Se registraron los datos recolectados utilizando Microsoft Excel, con un total de 108 pacientes registrados, cumpliendo con la muestra estimada acorde a la prevalencia. Sin embargo, solo se dispone de 22 expedientes con resultados de citometría hemática así como de reactantes de fase aguda.

Se clasifíco la información obtenida para la variable SEXO en dos grupos (masculino y femenino), para la variable EDAD se clasifíco en 3 grupos etarios (menores o igual a 5 años, 6 a 11 años y de 12 a 16 años respectivamente). Para las variables clínicas correspondientes a signos, síntomas, estudios de imagen, estudios de laboratorio y prueba de diagnostico para infección por SARS-CoV-2 se clasifíco en función o no de su presencia (SI o NO), a su vez para los valores de resultados de laboratorio obtenidos tanto para citometría hemática como para marcadores inflamatorios se clasifíco acorde a la edad del paciente según sus respectivos rangos de normalidad (valor normal para la edad, elevado para la edad o bajo para la edad respectivamente).

Adicionalmente se clasificaron los casos de COVID-19 en función del grado clínico de severidad (leve, moderado y severo).

7.2. Análisis de Datos

El cálculo de muestra para estudios epidemiológicos se realizó para población no finita con proporción del 8%, con una confiabilidad del 95% y un margen de error del 5%.

Las variables categóricas y cuantitativas se representan en porcentajes y frecuencias, e IC95% (intervalos de confianza del 95%). Para las variables numéricas en promedios, desviación estándar medianas y rangos intercuartiles.

Se utilizará el programa estadístico SPSS (Statistical Package, for the Social Sciencies) versión 23.

7.3. Recursos

7.3.1. Humanos

- a. Médico Residente de Pediatría:
 - a. Jorge Andrés Naranjo Vallejo
 - b. Asesor Metodológico
 - a. Jorge Manuel Ramirez Sanchez
 - c. Asesores Expertos:
 - a. María Del Rocío Hernández Morales
 - b. Fernando Rosas Romero

7.3.2. Materiales

- a. Computadora Personal
- b. Microsoft Office Word, Excel y Power Point
- c. Expedientes clínicos

7.3.3. Financieros

- a. No disponibles

8. ASPECTOS BIOÉTICOS

8.1. Clasificación

Este proyecto de investigación se apegó a las normas éticas y a la Ley General de Salud en materia de investigación, que en base al artículo 17 de la norma en curso se clasifica

como una investigación sin riesgo al cumplir con las características de estudio retrospectivo de documentación de información extraída del expediente clínico.

Adicionalmente se apegó a normas universales de investigación en derechos humanos. Cumple con los estándares de la Declaración de la Asamblea Médica Mundial Helsinki 2013.

Posteriormente fue sometido a evaluación por el Comité de Ética e Investigación del Hospital General de Puebla “Dr. Eduardo Vázquez Navarro” donde tras su análisis, se aprobó su viabilidad y se autorizó acceder a la información correspondiente el proyecto.

8.2. Consentimiento Informado

No fue necesario para el tipo de estudio antes mencionado.

8.3. Contribuciones y Beneficios

El presente trabajo de investigación busca contribuir al conocimiento científico, para impactar de manera positiva al campo de la medicina, especialmente a la medicina pediátrica. Siendo una de las primeras propuestas en su momento en torno a la enfermedad COVID-19 enfocada exclusivamente en este grupo etario, produciendo un beneficio colectivo a largo plazo planteado información médica basada en evidencia, necesaria para protocolos y guías de manejo clínico.

8.4. Balance de Riesgo y Beneficio

Riesgo nulo, beneficio del 100%.

8.5. Confidencialidad

Consentimiento informado no necesario para este estudio, la confidencialidad del mismo garantizará los datos de los sujetos involucrados. (ver anexo D y E).

8.6. Selección de Participantes

Base de datos epidemiológica de pacientes positivos para SARS-CoV2.

9. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

Se incluyeron 108 casos de pacientes pediátricos positivos para infección por SARS-CoV-2, 66 masculinos (61.1%) y 42 femeninos (38.9%) (**Cuadro N.-1**), con edad promedio de 4.98 ± 3.24 años (rango intercuartil de 3.42 a 6.53; intervalo de edad de 0.1 a 16 años) clasificado en 3 grupos correspondiente a los grupos etarios Lactantes y Preescolares, Escolares, Adolescentes (**Cuadro N.-2**).

SEXO	Frecuencia	Porcentaje
FEMENINO	42	38.9
MASCULINO	66	61.1
TOTAL	108	100.0

Cuadro N.- 1 Frecuencia de Pacientes por Sexo

EDAD	Frecuencia	Porcentaje
<5 años	69	63.9
6 a 10 años	17	15.7
11 a 16 años	22	20.4
Total	108	100.0

Cuadro N.- 2 Frecuencia de Pacientes por Grupos de Edad

La mayoría de los pacientes no presentaban enfermedades crónicas no transmisibles asociadas al momento del diagnóstico, y dentro de aquellos con comorbilidades la obesidad se presentó con mayor frecuencia (**Cuadro N.-3**).

COMORBILIDAD	Frecuencia	Porcentaje
ASMA	14	13
CARDIOPATIA	11	10,2
DIABETES MELLITUS	1	0,9
EPILEPSIA	5	4,6
OBESIDAD	20	18,5
SIN COMORBILIDAD	57	52,8

Cuadro N.- 3 Frecuencia de Pacientes por Comorbilidad.

Los principales síntomas en pacientes COVID-19 fueron: Tos, faringodinia, náusea y vómito precedido de náusea (con una frecuencia mayor al 40%), y los signos más frecuentes fueron: Rinorrea, fiebre, eritema faríngeo (con una frecuencia mayor al 50%) (Cuadro N.-4).

CONVULSIONES	Frecuencia	Porcentaje	ANOSMIA	Frecuencia	Porcentaje
No	89	82.4	No	82	75.9
Si	19	17.6	Si	26	24.1
Total	108	100.0	Total	108	100.0
DIFICULTAD RESPIRATORIA	Frecuencia	Porcentaje	CEFALEA	Frecuencia	Porcentaje
NO	68	63.0	No	83	76.9
Si	40	37.0	Si	25	23.1
Total	108	100.0	Total	108	100.0
ERITEMA FARINGEO	Frecuencia	Porcentaje	DIARREA	Frecuencia	Porcentaje
No	51	47.2	No	71	65.7
Si	57	52.8	Si	37	34.3
Total	108	100.0	Total	108	100.0
RASH	Frecuencia	Porcentaje	HIPOREXIA	Frecuencia	Porcentaje
No	94	87.0	No	78	72.2
Si	14	13.0	Si	30	27.8
Total	108	100.0	Total	108	100.0
FIEBRE	Frecuencia	Porcentaje	TOS	Frecuencia	Porcentaje
No	49	45.4	No	48	44.4
Si	59	54.6	Si	60	55.6
Total	108	100.0	Total	108	100.0
RINORREA	Frecuencia	Porcentaje	NAUSEA	Frecuencia	Porcentaje
No	40	37.0	No	61	56.5
Si	68	63.0	Si	47	43.5
Total	108	100.0	Total	108	100.0
FARINGODINIA	Frecuencia	Porcentaje	VOMITO	Frecuencia	Porcentaje
No	59	54.6	No	61	56.5
Si	49	45.4	Si	47	43.5
Total	108	100.0	Total	108	100.0

Cuadro N.- 4 Frecuencia de Pacientes por Manifestaciones Clínicas.

La severidad de los casos clasificados expresa una frecuencia mayor de casos leves, seguido de casos moderados, un porcentaje de casos graves menor al 3% (**Cuadro N.- 5**). De igual manera partiendo de la primera prueba positiva como diagnostico de infección por SARS-CoV-2, se puede constatar que la mayoría de casos corresponde a la detección de anticuerpos IGM cualitativos, seguido por la prueba rápida antigénica y finalmente por RT-PCR con un porcentaje menor al 5%.

SEVERIDAD COVID-19	Frecuencia	Porcentaje
Leve	71	65.7
Moderado	34	31.5
Severo	3	2.8
Total	108	100.0

Cuadro N.- 5 Frecuencia de Pacientes por Severidad

PRUEBA DIAGNOSTICA UTILIZADA	Frecuencia	Porcentaje
RT- PCR PARA SARSCOV2	5	4.6
PRUEBA RAPIDA ANTIGENICA	30	27.8
PRUEBA RAPIDA IGM REACTIVO	75	69.4
Total	108	100.0

Cuadro N.- 6 Frecuencia de Pacientes según Prueba Positiva Utilizada

Dentro de los estudios de imagen y laboratorio solicitados, la radiografía convencional de tórax es el estudio con mayor frecuencia encontrado en nuestro estudio en, seguido por la citometría hemática, los reactantes de fase aguda y la tomografía simple de tórax no representan un porcentaje apreciable (**Cuadro N.-7**).

Por otro lado al analizar los estudios de gabinete de los pacientes que cuentan con citometría hemática, se evidencia aproximadamente un tercio de pacientes (36.4%) con valores de hemoglobina y hematocrito bajos para la edad, niveles de plaquetas dentro de rangos normales para la edad en mas del 75% de pacientes, siendo la disminución de los valores de basófilos la citopenia más frecuente (91% de casos) seguido por la eosinopenia (63.6%), y la monocitosis la elevación leucocitaria más frecuente encontrada (72.6%) (**Cuadro N.-7**).

RADIOGRAFÍA DE TÓRAX	Frecuencia	Porcentaje
No	50	46.3
Si	58	53.7
Total	108	100.0
TOMOGRAFÍA DE TÓRAX	Frecuencia	Porcentaje
NO	99	91.7
Si	9	8.3
Total	108	100.0
CITOMETRÍA HEMÁTICA	Frecuencia	Porcentaje
NO	86	79.7
Si	22	20.3
Total	108	100.0
VELOCIDAD DE ERITROSEDIMENTACION	Frecuencia	Porcentaje
No	104	96.3
Si	4	3.7
Total	108	100.0
PROCALCITONINA	Frecuencia	Porcentaje
NO	104	96.3
Si	4	3.7
Total	108	100.0
PROTEÍNA C REACTIVA	Frecuencia	Porcentaje
NO	105	97.2
Si	3	2.8
Total	108	100.0
DESHIDROGENASA LÁCTICA	Frecuencia	Porcentaje
NO	101	93.5
Si	7	6.5
Total	108	100.0
DIMERO D	Frecuencia	Porcentaje
No	107	99.1
Si	1	0.9
Total	108	100.0

Cuadro N.- 7 Frecuencia de Pacientes por Estudios de Gabinete

PARAMETRO	CITO	NEUTROFILOS		LINFOCITOS	
HEMATOLOGICO		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
BAJO PARA LA EDAD		3	13,6	10	45,4
NORMAL PARA LA EDAD		15	68,2	12	54,6
ALTO PARA LA EDAD		4	18,2	0	0
TOTAL		22	100	22	100
PARAMETRO	CITO	MONOCITOS		EOSINOFILOS	
HEMATOLOGICO		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
BAJO PARA LA EDAD		2	9,1	14	63,6
NORMAL PARA LA EDAD		4	18,2	4	18,2
ALTO PARA LA EDAD		16	72,7	4	18,2
TOTAL		22	100	22	100
PARAMETRO	CITO	BASOFILOS		PLAQUETAS	
HEMATOLOGICO		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
BAJO PARA LA EDAD		20	91	2	9,1
NORMAL PARA LA EDAD		1	4,5	17	77,3
ALTO PARA LA EDAD		1	4,5	3	13,6
TOTAL		22	100	22	100
PARAMETRO	CITO	HEMOLOBINA		HEMATOCRITO	
HEMATOLOGICO		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
BAJO PARA LA EDAD		8	36,4	8	36,4
NORMAL PARA LA EDAD		10	45,5	11	50
ALTO PARA LA EDAD		4	18,2	3	13,6
TOTAL		22	100	22	100

Cuadro N.- 8 Frecuencia de Pacientes por Resultados de Estudios de Gabinete

10. DISCUSIÓN

De acuerdo con los resultados del estudio, las principales variaciones cito hematológicas en pacientes pediátricos con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 son basopenia, monocitosis, y eosinopenia en orden de frecuencia descendente. Resultados similares se han evidenciado en adultos para eosinopenia, tanto relativa como absoluta, pero con respecto a nuestros hallazgos en los niveles de basófilos y monocitos, estos difieren con estudios previos donde no se evidencio cambios significativos en el número de monocitos o basófilos y su relación con COVID-19.

Adicionalmente estudios antes mencionados hacen referencia a niveles de neutrófilos y/o linfocitos con características estadísticamente significativas en la infección por SARS-CoV-2, resultados que difieren con los nuestros, probablemente asociado al tamaño muestral, a la gravedad de los casos, o a características intrínsecas de este grupo etario. Por otro lado, el hallazgo incidental de un porcentaje no despreciable de pacientes con anemia parece guardar relación a un origen multifactorial, al no tener información previa sobre la infección por SARS-CoV-2 como agente causal estricto, salvo en casos de PIMPs, los cuales no forman parte de nuestra muestra estudiada.

Vale la pena mencionar que dentro de los hallazgos clínicos encontrados la frecuencia de tos y rinorrea supera a la de fiebre, hallazgo más común reportado en revisiones de casos y metaanálisis previos, se infiere de nuevo que la discordancia de nuestros hallazgos guardaría relación con el tamaño muestral principalmente. Por último destacar que el principal grupo etario afectado fueron los menores de 5 años, dato que discrepa con estudios publicados con anterioridad que hacían referencia a una mayor frecuencia en escolares y adolescentes, sin predominio de sexo, dato que difiere de nuevo con nuestros hallazgos donde se evidencian un discreto predominio por el sexo femenino, donde tomando en cuenta que el tamaño muestral concuerda con lo esperado para la prevalencia establecida, podría ser un dato no despreciable.

11. CONCLUSIÓN

Nuestro estudio presenta limitaciones por lo que, aunque responde a la pregunta de investigación planteada, no puede extrapolar resultados generales. Aporta datos sobre las características clínicas de los casos COVID-19 en edad pediátrica atendidos en un hospital general localizado en uno de los principales estados del territorio nacional, permeando a la vez las características cito hematológicas de este grupo de pacientes, contribuyendo como base para estudios relacionados futuros en espera de influir de manera significativa a la calidad de la información científica disponible.

12. REFERENCIAS BIBLIO-HEMEROGRÁFICAS

1. C. Riggioni et al., A compendium answering 150 questions on COVID-19 and SARS-CoV-2. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 75 (2020), pp. 2503–2541.
2. Yan, B., Yang, J., Xie, Y. & Tang, X. Relationship between blood eosinophil levels and COVID-19 mortality. *World Allergy Organization Journal* 14, (2021).
3. Koushik Muthu Raja, M. et al. Clinical usefulness of eosinopenia in differentiating covid-19 versus other flu-like illness in outpatient set-up. *Biomedicine (India)* 41, 498–501 (2021).
4. Organization, W.H. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Situation Report—edition 77. February 2022. Available online: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200403-sitrep-74-covid-19-mp.pdf?sfvrsn=4e043d03_10. (Accesado Marzo 4,2020)
5. Gao, Y. dong et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 76, 428–455 (2021).
6. Stokes, Erin K et al. “Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020.” *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* vol. 69,24 759-765. 19 Jun. 2020, doi:10.15585/mmwr.mm6924e2
7. Centers for Disease Control and Prevention. Overview of Testing for SARS-CoV-2. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/testing-overview.html> (accesado Febrero 11,2021)
8. Wu, Zunyou, and Jennifer M McGoogan. “Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention.” *JAMA* vol. 323,13 (2020): 1239-1242. doi:10.1001/jama.2020.2648
9. Outh, R. et al. Eosinopenia <100/μL as a marker of active COVID-19: An observational prospective study. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 54, 61–68 (2021).
10. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 Published by IDSA on 4/11/2020. Last updated, 12/2/2020. Disponible en : <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>

11. NIH COVID Treatment Guidelines: disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
12. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-020-06022-5>.
13. Simonovich VA, et al, A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *New England Journal of Medicine*; November 24, 2020 DOI: 10.1056/NEJMoa2031304
14. Bhopal, Sunil S et al. "Children and young people remain at low risk of COVID-19 mortality." *The Lancet. Child & adolescent health* vol. 5,5 (2021): e12-e13. doi:10.1016/S2352-4642(21)00066-3
15. Hasnat, F et al. "Difference in Clinical Patterns between COVID-19 Affected Children and Adults." *Mymensingh medical journal : MMJ* vol. 30,4 (2021): 1093-1099.
16. Fung FMP, Vargas GA, León QSP. Pediatric inflammatory multisystem syndrome. *Revista Médica Sinergia*. 2021;6(05):1-11.
17. Vella LA, Giles JR, Baxter AE, et al. Deep immune profiling of MIS-C demonstrates marked but transient immune activation compared to adult and pediatric COVID-19. *Sci Immunol* 2021; 6.
18. Oliva Marin, J. E. COVID-19 en niñez y adolescencia. *Alerta, Revista científica del Instituto Nacional de Salud* 4, 48–60 (2021).
19. Monteverde E, Yunge M, Dominguez-Rojas J, Fernández A, Castillo-Moya A, Acuña J, Adasme-Jeria R, Brunow de Carvalho W, Johnston C, Leyton-Avilés P, López-Alarcón Y, Mallma-Arrescurrenaga G, Retta A, Sequeira G, Wood-Valverde D, Vera-Pinto Álvaro, Fernández-Sarmiento J, Ferreira C, Samudio L, Wegner-Araya A, Vallejos-Carle N, Munaico-Abanto M, Rojas-Flores D, Aguilera-Avendaño V, Fabio-Torres S. Consenso del Comité Respiratorio Sociedad Latinoamericana Cuidados Intensivos Pediátricos: Manejo SARS-CoV-2 pediátrico. (SLACIP) COVID-19 Pediátrico. *MC [Internet]*. 28 de diciembre de 2021 [citado 13 de abril de 2022];29(4):55-64. Disponible en: <https://revistametrociencia.com.ec/index.php/revista/article/view/292>
20. Ravin KA,LM. The Eosinophil in Infection. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2016; 50: p. 214–227.

21. Matthews AN, Friend DS, Zimmermann N, et al. Se requiere eotaxina para el nivel inicial de eosinófilos tisulares. *Proc Natl Acad Sci USA* . 1998;95(11):6273-6278. doi:10.1073/pnas.95.11.6273
22. A. B.. Comparison of the Eosinophil Count to C – reactive protein, Leukocyte Count, and Neutrophil Count for the detection of bacterial infection in ill-appearing children with fever admitted to the Emergency Department. *Signa vitae [Internet]*. 2015; 10(2).
23. Lavoignet CE, Le Borgne P, Chabrier S, Bidoire J, Slimani H, Chevrolet-Lavoignet J, Lefebvre F, Jebri R, Sengler L, Bilbault P; and the CREMS network. atC. El recuento de glóbulos blancos y la eosinopenia como herramientas valiosas para el diagnóstico de infecciones bacterianas en el servicio de urgencias. *Revista Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas*. 2019; 38(8): p. 1523–1532.
24. Wang J, Zheng Y, Chen Y, Hu X, Peng M, Fang Y, Shen B, Lu G.. Laboratory indicators in COVID-19 and other pneumonias: Analysis for differential diagnosis and comparison of dynamic changes during 400-day follow-up. Elsevier: Research Network of Computational and Structural Biotechnology. 2021 Abril; 19: p. 2497-2507.
25. Sun Y, Koh V, Marimuthu K, Ng OT, Young B, Vasoo S, Chan M, Lee VJM, De PP, Barkham T, Lin RTP, Cook AR, Leo YS. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 28;71(15):786-792. doi: 10.1093/cid/ciaa322.
26. Li Qilin, Ding Xiuli, Xia Geqing, Heng-Gui Chen, Chen Fenghua, Geng Zhi, Xu Luming, Lei Shijun, Pan PhD An, Wang Lin, Wang Zheng. Eosinopenia and elevated C-reactive protein facilitate triage of COVID-19 patients in fever clinic: a retrospective casecontrol study. *EClinicalMedicine* 2020. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100375.
27. Qu J, Chang LK, Tang X, Du Y, Yang X, Liu X, Han P, Xue Y. Clinical characteristics of COVID-19 and its comparison with influenza pneumonia. *Acta Clin Belg*. 2020 Oct;75(5):348-356. doi: 10.1080/17843286.2020.1798668.
28. Wu X, Cai Y, Huang X, et al. Co-infection with SARS-CoV-2 and influenza a virus in patient with pneumonia, China. *Emerg Infect Dis*. 2020;26.
29. F.Andreozzia, C.Hermansa, J.Yombib. Eosinopenia and COVID-19 patients: So specific? *EClinicalMedicine* 24 (2020) 100439 <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100439>
30. Sanchez-Piedra, Carlos et al. "Impact of environmental and individual factors on COVID-19 mortality in children and adolescents in Mexico: An observational study."

Lancet Regional Health. Americas vol. 8 (2022): 100184.
doi:10.1016/j.lana.2022.100184

31. Zhang, Che et al. "Clinical and epidemiological characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infections in China: A multicenter case series." *PLoS medicine* vol. 17,6 e1003130. 16 Jun. 2020, doi:10.1371/journal.pmed.1003130
32. Zhang J-J, Dong X, Cao Y-Y, Yuan Y-D, Yang Y-B, Yan Y-Q, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* [Internet]. 2020;75(7):1730–41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/all.14238>
33. Tiwari DN, Nath DD, Madan DJ, Bajpai P, Madan DU, Singh DS. Novel insights into the hematological parameter abnormalities in pediatric COVID-19 cases: Observation from A preliminary study of 11 pediatric COVID-19 cases in A tertiary care center of north India. *Saudi J Pathol Microbiol* [Internet]. 2020;05(05):276–84. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.36348/sjpm.2020.v05i05.010>
34. Nezar Kobeisy SA, Harbi SA, Mehdawi RS, Bashammakh DS. Pediatric COVID-19 patients in Jeddah, Saudi Arabia: Clinical, laboratory and radiological aspects. *Journal of Biomedical Sciences* [Internet]. 2020 [citado el 24 de abril de 2022];9(3). Disponible en: <https://www.jbiomeds.com/abstract/pediatric-covid19-patients-in-jeddah-saudi-arabia-clinical-laboratory-and-radiological-aspects-28044.html>
35. Vilela TS, Braga JAP, Grizante-Lopes P, Beatrice JM, Emerenciano J, Angel A, et al. Eosinopenia Como fator preditivo DE gravidade em pacientes pediátricos internados Por covid-19. *Hematol Transfus Cell Ther* [Internet]. 2021;43:S284–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.481>
36. Sahin A. Pediatric patients with COVID-19: A retrospective single-center experience. *SiSli Etfal Hastan Tip Bul / Med Bull Sisli Hosp* [Internet]. 2021; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.14744/semb.2021.85595>
37. Lindsley AW, Schwartz JT, Rothenberg ME. Eosinophil responses during COVID-19 infections and coronavirus vaccination. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2020;146(1):1–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.021>
38. Mosalli RM, Kobeisy SAN, Al-Dajani NM, Ateeg MA, Ahmed MA, Meer WM, et al. Coronavirus disease in children: A single-center study from western Saudi Arabia. *Int J Pediatr* [Internet]. 2021;2021:9918056. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2021/9918056>

39. Valentini P, Sodero G, Buonsenso D. The relationship between COVID-19 and innate immunity in children: A review. *Children (Basel)* [Internet]. 2021;8(4):266. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/children8040266>
40. Sajuthi SP, DeFord P, Li Y, Jackson ND, Montgomery MT, Everman JL, et al. Type 2 and interferon inflammation regulate SARS-CoV-2 entry factor expression in the airway epithelium. *Nat Commun* [Internet]. 2020 [citado el 24 de abril de 2022];11(1):5139. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41467-020-18781-2>
41. IFCC Information Guide on COVID-19 (2020). <https://www.ifcc.org/ifcc-news/2020-03-26-ifcc-information-guide-on-covid-19>. Accessed on 30th November 2020
42. Murdaca, G.; Di Gioacchino, M.; Greco, M.; Borro, M.; Paladin, F.; Petrarca, C.; Gangemi, S. Basophils and Mast Cells in COVID-19 Pathogenesis. *Cells* 2021, 10, 2754. <https://doi.org/10.3390/cells10102754>
43. Meidaninikjeh S, Sabouni N, Marzouni HZ, Bengar S, Khalili A, Jafari R. Monocytes and macrophages in COVID-19: Friends and foes. *Life Sci*. 2021 Mar 15;269:119010. doi: 10.1016/j.lfs.2020.119010. Epub 2021 Jan 14. PMID: 33454368; PMCID: PMC7834345
44. Reusch N, De Domenico E, Bonaguro L, Schulte-Schrepping J, Baßler K, Schultze JL, Aschenbrenner AC. Neutrophils in COVID-19. *Front Immunol*. 2021 Mar 25;12:652470. doi: 10.3389/fimmu.2021.652470. PMID: 33841435; PMCID: PMC8027077.
45. Rohlfing AK, Rath D, Geisler T, Gawaz M. Platelets and COVID-19. *Hamostaseologie*. 2021 Oct;41(5):379-385. doi: 10.1055/a-1581-4355. Epub 2021 Oct 25. PMID: 34695854.

ANEXOS

A.- INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

BASE DE DATOS

B.- INSTRUCTIVOS

NO NECESARIO

C.- HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

NO NECESARIO

D.- CARTA CONFIDENCIALIDAD PARA INVESTIGADORES/AS Y/O CO-INVESTIGADORES/AS

Puebla, Puebla, a 14 de Noviembre de 2022

Yo Jorge Andrés Naranjo Vallejo investigador del Servicio de Pediatría del Hospital General de Puebla “Dr. Eduardo Vazquez N.”, hago constar, en relación al protocolo Titulado: “VARIACIONES CITO HEMATOLÓGICAS EN INFECCIÓN POR SARS-COV-2 EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO EN UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL” que me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, contratos, convenios, archivos físicos y/o electrónicos de información recabada, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información relacionada con el estudio mencionado a mi cargo, o en el cual participo como co-investigador/a, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en la ejecución del mismo.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Distrito Federal, y sus correlativas en las entidades federativas, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

A t e n t a m e n t e




JORGE ANDRÉS NARANJO VALLEJO

E.- CARTA COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD DESEMPEÑANDO FUNCIONES COMO REVISOR DE EXPEDIENTES

Yo, Jorge Andrés Naranjo Vallejo, en mi carácter de revisor de expedientes entiendo y asumo que, de acuerdo al **Art.16**, del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, es mi obligación respetar la privacidad del individuo y mantener la confidencialidad de la información que se derive de mi participación en el estudio: "VARIACIONES CITO HEMATOLÓGICAS EN INFECCIÓN POR SARS-COV-2 EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO EN UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL" y cuyo investigar responsable como investigador soy yo Jorge Andrés Naranjo Vallejo. Asimismo, entiendo que este documento se deriva del cumplimiento del **Art. 14**¹ de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares a la que está obligado todo(a) investigador(a).

Por lo anterior, me comprometo a no comentar ni compartir información obtenida a través del estudio mencionado, con personas ajenas a la investigación, ya sea dentro o fuera del sitio de trabajo, con pleno conocimiento de que la violación a los artículos antes mencionados es una causal de despido de mis funciones.



JORGE ANDRES NARANJO VALLEJO

14/NOV/2022

¹ "El responsable velará por el cumplimiento de los principios de protección de datos personales establecidos por esta Ley, debiendo adoptar las medidas necesarias para su aplicación. Lo anterior aplicará aún y cuando estos datos fueren tratados por un tercero a solicitud del responsable. El responsable deberá tomar las medidas necesarias y suficientes para garantizar que el aviso de privacidad dado a conocer al titular, sea respetado en todo momento por él o por terceros con los que guarde alguna relación jurídica"