

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Evolución y características de los ingresos por COVID-19 pediátricos en un hospital terciario

[Evolution and characteristics of pediatric COVID-19 admissions in a tertiary hospital]

Rosa María Luz-Romero¹, Paula Arias-Presa², Gadea Barba-Martínez Laya³, Marta Illán-Ramos¹, Arantxa Berzosa-Sánchez¹, Cecilia García-de las Heras¹, Rafael Sánchez-del Hoyo⁴, Andrés Bodas Pinedo¹, José Tomás Ramos-Amador¹

1) Servicio de Pediatría, Hospital Clínico San Carlos, Madrid; 2) Facultad de Medicina UCM, Plaza de Ramón y Cajal, Madrid; 3) Plaza de Ramón y Cajal, Madrid; 4) Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos, Hospital Clínico San Carlos, Madrid;

Correspondencia: Andrés Bodas Pinedo / Email: rosacruzromero@gmail.com

Recibido: 23 de enero de 2023

Aceptado: 22 de marzo de 2023

Publicado: 30 de abril de 2023

Palabras clave: SARS-CoV-2, MIS-C, niños.

Keywords: SARS-CoV-2, MIS-C, children.

Aspectos bioéticos: Los autores declaran no tener conflictos de interés asociados a este manuscrito y obtención de consentimiento informado de los pacientes.

Financiamiento: trabajo ha sido financiado por el Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos [Número de expediente: SUBV.-COV.2020.JRA] y proyecto React-EU-Inmunovacter.

Reproducción: Artículo de acceso libre para uso personal e individual. Sujeto a derechos de reproducción.

Datos: Los datos crudos anonimizados serán provistos a solicitud por el autor correspondiente.

DOI: 10.37980/im.journal.rspp.20232145

Resumen

Introducción. La mayoría de infecciones por SARS-CoV2 en población pediátrica cursan asintomáticas o con síntomas leves, con porcentaje mínimo de casos graves descritos como síndrome inflamatorio multisistémico asociado al SARS-CoV2 (SIM-PEDs). El objetivo fue describir las características clínico-epidemiológicas de aquellos pacientes pediátricos ingresados con diagnóstico confirmado de SARS-CoV2, y las posibles diferencias de la enfermedad considerando dos periodos epidemiológicos. **Material y métodos.** Estudio retrospectivo observacional de pacientes pediátricos ingresados con diagnóstico de COVID-19, de un hospital terciario. Se recogieron de forma consecutiva, entre marzo de 2020 hasta febrero 2022, analizando datos demográficos, clínicos, pruebas complementarias, tratamiento administrado y evolución. **Resultados.** Se incluyeron 69 pacientes, clasificándose en 6 grupos según diagnóstico. Los pacientes con neumonía asociaban mayor hipoxemia, mayor edad y eran predominantemente varones ($p<0.01$), con respecto al grupo de infecciones respiratorias sin condensación. SIM-PEDs fueron pacientes más graves, con afectación analítica marcada y mayor ingreso en UCIP. Durante el 2º periodo se observa una tendencia a la disminución de la infección respiratoria (69% al 47%), menor estancia hospitalaria (de 4 a 3 días), y aumento de los ingresos por otra patología (7,7% al 30,6%). **Conclusiones.** Los cuadros clínicos de COVID-19 más frecuentes en niños son respiratorios leves-moderados con buena evolución. Hay una tendencia a menor duración de estancia hospitalaria y aumento de ingresos por otra patología en pacientes asintomáticos en el segundo periodo. SIM-PEDs es otra forma de expresión de infección por SARS-COV2 de mayor gravedad, pero habitualmente con buen pronóstico tras diagnóstico precoz y requiriendo frecuentemente ingreso en UCIP.

Abstract

Introduction. Most SARS-CoV2 infections in pediatric population are asymptomatic or have mild symptoms, with a small percentage of severe cases described as SARS-CoV2-associated multisystem inflammatory syndrome (MIS-C). The objective was to describe the clinical-epidemiological characteristics of those pediatric patients admitted with a SARS-CoV2 confirmed diagnosis, and the possible differences in the disease considering two epidemiological periods. **Methods.** Observational retrospective study of pediatric patients admitted with a diagnosis of COVID-19, from a tertiary hospital. They were collected consecutively, between March 2020 and February 2022, analyzing demographic and clinical data, complementary tests, administered treatment and evolution. **Results.** 69 patients were included, classified into 6 groups according to diagnosis. Patients with pneumonia associated greater hypoxemia, older age and were predominantly male ($p<0.01$), with respect to the group of respiratory infections without condensation. MIS-C were more severe patients, with marked analytic involvement and greater admission to the PICU. During the 2nd period, there was a trend towards a decrease in respiratory infection (69% to 47%), a shorter hospital stays (4 to 3 days), and an increase in admissions for another pathology (7.7% to 30.6%). **Discussion.** The most frequent clinical manifestations of COVID-19 in children are mild-moderate respiratory symptoms with a good prognosis. There is a trend towards a shorter length of hospital stay and an increase in admissions for another pathology in asymptomatic patients in the second period. MIS-C is another form of expression of SARS-COV2 infection of greater severity, but usually with a good prognosis after early diagnosis and frequently requiring PICU admission.

Introducción

La enfermedad infecciosa respiratoria causada por el virus SARS-CoV-2 [1] fue declarada pandemia global por la OMS en marzo de 2020, y posteriormente denominada COVID-19 [2]. Desde su inicio se han observado cambios en la evolución de la enfermedad, tanto por la aparición de nuevas cepas y variantes del virus, como por el desarrollo de inmunidad por parte de la población y durante los últimos 18 meses el impacto de las nuevas vacunas. La evolución epidemiológica en España [3] se ha dividido en 7 periodos, incluyendo el actual, en los que varía la incidencia y mortalidad, con distintos impactos en la atención primaria y hospitalaria. Si nos centramos en la población pediátrica, ha sido evidente desde el inicio, la menor gravedad del cuadro clínico [4,5] con una menor susceptibilidad a la infección [6], ocurriendo la mayoría de los casos pediátricos secundarios a contactos familiares [7,8]. Gran parte de los cuadros han sido asintomáticos o leves [4,9], aunque existe un porcentaje pequeño que pueden acompañarse de manifestaciones graves. Este es el caso del síndrome inflamatorio multisistémico asociado al SARS-CoV2 (SIM-PEDs) [7,10,11] que aparece tras 3-4 semanas desde la infección. La clínica es muy variable, predominando la fiebre y síntomas respiratorios de vías altas, pero también existen presentaciones con predominio de síntomas gastrointestinales y otros inespecíficos [12].

El objetivo principal del presente trabajo fue describir las características clínico-epidemiológicas de los pacientes pediátricos ingresados en un hospital terciario de referencia de la comunidad de Madrid, con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV2 desde el inicio de la pandemia hasta febrero de 2022. Como objetivo secundario se planteó analizar las posibles diferencias de la enfermedad en el paciente pediátrico, considerando 2 periodos de estudio, coincidente con los cambios epidemiológicos en las diferentes variantes de SARS-CoV-2 prevalentes en la Comunidad de Madrid y la variación en las medidas preventivas y el estado de protección de la población.

Métodos

Estudio retrospectivo observacional descriptivo en el que se incluyeron todos los pacientes menores de 18 años ingresados con diagnóstico de COVID-19, en el Servicio de Pediatría de un

hospital terciario desde marzo de 2020 hasta febrero de 2022. Todos los pacientes fueron recogidos de forma consecutiva, mediante base de datos de codificación al alta. La muestra a su vez se dividió en dos periodos de estudio. El periodo 1 comprende desde el inicio de la pandemia hasta mayo de 2021 que coincide con la 1ª, 2ª y 3ª oleada según los informes de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) [3]. El periodo 2 comprende desde junio de 2021 hasta febrero de 2022 y coincide con la 4ª, 5ª y 6ª oleada (figura 1).

Los pacientes se clasificaron en 6 grupos de diagnóstico clínico: infección respiratoria con condensación, infección respiratoria sin condensación, SIM-PEDs, cuadro gastrointestinal, un quinto grupo de miscelánea y, por último, un sexto grupo de pacientes asintomáticos con PCR (Polymerase Chain Reaction) positiva a COVID-19 ingresados por otra patología.

Se recogieron las siguientes variables: características demográficas del paciente incluyendo edad, sexo, lugar de nacimiento y procedencia de los padres, antecedentes personales, manifestaciones clínicas en el momento del ingreso, procedimientos diagnósticos y terapéuticos. De la historia se recogieron las siguientes manifestaciones clínicas: fiebre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), tos, disnea, síntomas digestivos (dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o diarrea), lesiones cutáneas, síntomas neurológicos y otra sintomatología. En lo referente a las relacionadas con los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, se obtuvieron datos sobre: motivo de ingreso en planta de hospitalización o en UCIP, pruebas complementarias incluyendo hemograma, bio-

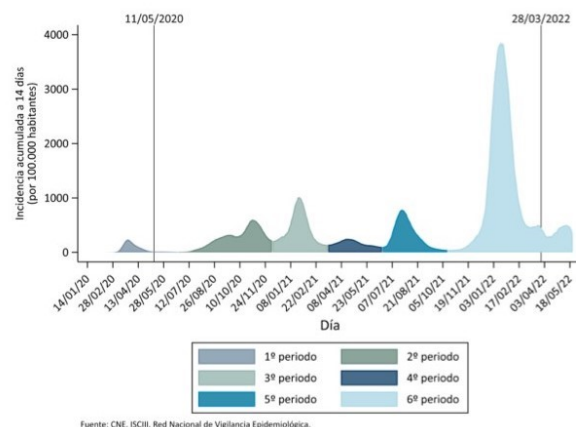


Figura 1: Periodos epidémicos de COVID-19 en España.

química, realización de PCR y serología, pruebas de imagen y tratamiento.

Se definió como caso índice, el sujeto con prueba confirmatoria de infección por SARS-CoV2 e inicio de los síntomas más precoz que los otros sujetos convivientes. Se definió como caso secundario, al sujeto en contacto con un caso índice con prueba diagnóstica positiva 24 horas o más después de la fecha de la última prueba positiva del caso primario [9].

Los criterios de inclusión en el estudio fueron los siguientes: pacientes menores de 18 años ingresados entre el 1 de marzo de 2020 y el 28 de febrero de 2022, con infección aguda por SARS-CoV-2 confirmada mediante PCR en una muestra recogida de exudado nasofaríngeo o en caso de diagnóstico de SIM-PEDs de acuerdo a los criterios diagnósticos aceptados [10],

que incluyen clínica compatible y una serología positiva para SARS-CoV2 o bien un contacto estrecho con un caso confirmado de COVID-19. El método empleado para la detección de anticuerpos fue el SARS-CoV2 IgG II Quant de Abbott.

Con el fin de obtener una evolución comparativa entre los dos periodos establecidos, se ha reagrupado la muestra en 3 grupos diagnósticos, excluyendo el grupo de SIM-PEDs, por la particularidad de su curso clínico, alteraciones analíticas y requerimientos terapéuticos.

El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa SPSS-2021. Las variables cualitativas se presentan como frecuencias y porcentajes según cada una de sus categorías. Las variables cuantitativas que no se ajustan a una distribución normal se presentan con la mediana y el rango intercuartílico (RIC). Para

Tabla 1: Características epidemiológicas, clínicas, datos analíticos y radiográficos en general y por periodo.

Variables	Total (n=69)	Periodo 1 (N=31)	Periodo 2 (n=38)	p
Sexo (Mujer)	39 (56.5%)	17 (54.8%)	22 (57.9%)	0.799
Edad en años	6.55 [0.25; 15.06]	8.89 [0.28; 15.35]	5.73 [0.22; 14.80]	0.838
Días de ingreso	3.00 [2.00; 5.50]	4.00 [3.00; 7.00]	3.00 [2.00; 5.25]	0.17
Procedencia				
Urgencias	53 (76.8%)	20 (64.5%)	33 (86.8%)	
Traslado	14 (20.3%)	10 (32.3%)	4 (10.5%)	
UCI	15 (21.7%)	5 (16.1%)	10 (26.3%)	0.308
Días UCI	5.00 [2.50; 8.00]	4.00 [5.50; 7.00]	6.00 [1.00; 9.00]	
AP relevantes	20 (29%)	8 (25.8%)	12 (31.6%)	
Otros aislamientos	12 (17.4%)	6 (19.4%)	6 (15.8%)	
Contacto				
Primario	13 (18.8%)	8 (30.8%)	5 (23.8%)	
Secundario	34 (49.3%)	18 (58.1%)	16 (76.2%)	
Desconocido	22 (31.9%)	5 (16.1%)	17 (44.7%)	
Serología realizada	20 (29.9%)	17 (54.8%)	3 (8.3%)	
Fiebre	51 (73.9%)	22 (71.0%)	29 (76.3%)	0.615
Febrícula	14 (20.3%)	5 (16.1%)	9 (23.7%)	
Fiebre $\geq 38^{\circ}$	40 (58.0%)	20 (64.5%)	20 (52.6%)	
Días fiebre	2.00 [0.00; 4.00]	2.00 [0.00; 7.00]	2.00 [0.50; 3.00]	
Tos	26 (37.7%)	13 (41.9%)	13 (34.2%)	
Disnea	21 (30.4%)	10 (32.3%)	11 (28.9%)	0.766
Síntomas digestivos	33 (47.8%)	15 (48.4%)	18 (47.4%)	
Alteraciones cutáneas	6 (8.7%)	2 (6.5%)	4 (10.5%)	
Conjuntivitis	6 (8.7%)	4 (12.9%)	2 (5.3%)	
Síntomas neurológicos	19 (27.5%)	7 (22.6%)	12 (31.6%)	
Otros síntomas	32 (46.4%)	4 (12.9%)	28 (73.7%)	

Nota: UCI (Unidad de Cuidados Intensivos); AP relevantes: antecedentes personales relevantes;
T^a: temperatura.

Tabla 2: Datos analíticos, radiográficos y tratamientos empleados en general y por periodo.

Variables	Total (n=69)	Período 1 (N=31)	Período 2 (n=38)	p
Rx Tórax				
Rx Tórax normal	19 (51.4%) (n=37)	7 (36.8%) (n=19)	12 (66.7%) (n=18)	0,07
Rx Tórax alterada	18 (48.6%) (n=37)	12 (63.2%) (n=19)	6 (33.3%) (n=18)	
Ecocardiograma				
Normal	4 (33.3%)	2 (28.6%)	2 (40.0%)	0.839
Alterado	8 (66.7%)	5 (71.4%)	3 (60.0%)	
Hipoxemia	17 (24.6%)	8 (25.8%)	9 (23.7%)	0.611
Linfopenia	30 (51.7%) (n=58)	13 (48.1%) (n=27)	17 (54.8%) (n=31)	
Ferritina (elevada)	22 (71.0%) (n=31)	13 (72.2%) (n=18)	9 (69.2%) (n=13)	0.359
D-Dímero (elevado)	26 (81.3%) (n=32)	17 (89.5%) (n=19)	9 (69.2%) (n=13)	
Troponinas (elevadas)	9 (36.0%) (n=25)	6 (50.0%) (n=12)	3 (23.1%) (n=13)	0.634
NT-proBNP (elevado)	12 (85.7%) (n=14)	8 (80.0%) (n=10)	4 (100.0%) (n=4)	
PCR (elevada)	32 (56.1%) (n=57)	14 (50.0%) (n=28)	18 (62.1%) (n=29)	
PCT (elevada)	35 (68.6%) (n=51)	15 (65.2%) (n=23)	20 (71.4%) (n=28)	
<i>Tratamientos empleados</i>				
Oxigenoterapia	23 (33.3%)	11 (35.5%)	12 (31.6%)	0.766
Corticoides	21 (30.4%)	10 (32.3%)	11 (28.9%)	
Drogas vasoactivas	6 (8.7%)	2 (6.5%)	4 (10.5%)	0
Remdesvir	2 (2.9%)	2 (6.5%)	0	
Gammaglobulinas	7 (10.1%)	4 (12.9%)	3 (7.9%)	2 (5.3%)
AAS	5 (7.2%)	3 (9.7%)	2 (5.3%)	
HBPM	10 (14.5%)	6 (19.4%)	4 (10.5%)	8 (21.1%)
Antibióticos	14 (20.3%)	6 (19.4%)	8 (21.1%)	
Otros tratamientos	16 (23.2%)	1 (3.2%)	15 (39.5%)	

Nota: Rx Tórax: radiografía de tórax; NT-proBNP: péptido natriurético cerebral N-terminal; PCR: proteína C reactiva; PCT: Procalcitonina; AAS: ácido acetilsalicílico; HBPM: Heparina de bajo peso molecular. Aquellos datos que no se han recogido en todos los pacientes de cada periodo/en total no se aplica la "N" general de la columna y se especifica la "n" de pacientes a la que se hace referencia.

estudiar la asociación entre el periodo y las demás variables cualitativas se utilizó el test de X [2] o prueba exacta de Fischer, si fuera necesario. En las comparaciones múltiples se utilizó la corrección de Bonferroni cuando fue requerida. Las comparaciones de medias entre los 2 periodos independientes se realizaron mediante el test de la t de Student (para variables con distribución normal), o mediante el test no paramétrico de U de Mann-Whitney (para variables con distribución asimétrica). Para todas las pruebas se aceptó un valor de significación del 5%. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética correspondiente.

Resultados

Se ha estudiado a un total de 69 pacientes, de los cuales 56,5% fueron mujeres, con una mediana de edad de 6.5 años [rango intercuartílico (RIC) 0.25 - 15,1 años]. Hasta un 72.3% eran casos secundarios de contacto en el entorno familiar. Precisan ingreso en UCI pediátrica 15 pacientes (21,7%), sin objetivarse ninguna defunción. Sin embargo, de los 7 pacientes diagnosti-

cados de SIM-PEDs, la necesidad de UCI ascendió al 85,7%. La mayoría de los ingresos proceden de la urgencia del propio hospital, siendo 14 pacientes trasladados desde otro centro (20,3%). Las coinfecciones se observaron en un 20%, siendo lo más frecuente las infecciones virales (rinovirus, virus respiratorio sincitial, influenzae, metapneumovirus y rotavirus) y en segundo lugar infecciones urinarias por E. coli. En las tablas 1 y 2 se detallan las características clínico-epidemiológicas de toda la muestra de pacientes.

Con diagnóstico de infección respiratoria sin condensación, ingresaron un total de 20 pacientes (29%) con una mediana de edad de 0,5 años [RIC 0,15-2,5] y mayor proporción de mujeres (80%) frente al grupo de infección respiratoria con condensación, en el que ingresaron un total de 15 pacientes (21.7%) con una mediana de edad de 14,3 años (RIC 0,7-15,9) y mayor proporción de varones (73,3%, $p < 0.01$). Este último grupo presentaba mayor proporción de fiebre (93,3%) e hipoxemia (60%) siendo más frecuente el uso de oxigenoterapia (66,7%), corticoides, heparina de bajo peso molecular y antibioterapia que en el resto de grupos, sin tener en cuenta los casos de SIM-

Tabla 3: Características epidemiológicas y clínicas por grupo diagnóstico.

Variables	Infección respiratoria con condensación N=15	Infección respiratoria sin condensación N=20	SIM-PEDs N=7	Síntomas compatibles N=9	Cuadro gastrointestinal N=5	Otra patología; Asintomáticos N=13
Sexo (mujer)	4 (26.7%)*	16 (80.0%)*	3 (42.9%)	5 (55.6%)	4 (80.0%)	7 (53.8%)
Edad	14.26 [0.72; 15.90]	0.50 [0.15; 2.47]	10.07 [8.60; 11.25]	6.48 [0.12; 16.85]	2.12 [0.71; 12.18]	10.83 [4.80; 16.09]
Días de ingreso	5.00 [3.00; 9.00]	3.00 [2.00; 5.00]	9.00 [4.00; 11.00]	2.00 [1.00; 3.50]	3.00 [1.50; 5.00]	2.00 [1.00; 5.00]
Procedencia	13 (86.7%)	15 (75.0%)	2 (28.6%)		5 (100.0%)	9 (69.2%)
-Urgencias	1 (6.7%)	5 (25.0%)	4 (57.1%)	9 (100.0%)	0	4 (30.8%)
-Traslado	2 (13.3%)	3 (15.0%)	6 (85.7%)	0	1 (20.0%)	3 (23.1%)
UCI				0		
AP relevantes	8 (53.3%)	4 (20.0%)	1 (14.3%)		1 (20.0%)	4 (30.8%)
Otros aislamientos	2 (13.3%)	6 (30.0%)	0	2 (22.2%) 1 (11.1%)	1 (20.0%)	2 (15.4%)
Contacto	3 (23.1%)	1 (7.7%)	2 (33.3%)		1 (33.3%)	4 (66.7%)
Primario	10 (76.9%)	12 (92.3%)	4 (66.7%)	2 (33.3%)	2 (66.7%)	2 (33.3%)
Secundario	3 (20.0%)	5 (25.0%)	7 (100.0%)	4 (66.7%)	2 (40.0%)	2 (16.7%)
Serología realizada	14 (93.3%)	15 (75.0%)	7 (100.0%)	1 (12.5%)	2 (40.0%)	6 (46.2%)
Fiebre	3 (20.0%)	4 (20.0%)	0	7 (77.8%)	1 (20.0%)	3 (23.1%)
Febrícula	12 (80.0%)	12 (60.0%)	7 (100.0%)	3 (33.3%)	1 (20.0%)	4 (30.8%)
Fiebre $\geq 38^{\circ}$	4.00	1.00	5.00	4 (44.4%)	0.00	0.00
Días fiebre	[2.75; 8.00]	[0.25; 2.75]	[4.00; 8.00]	1.00 [0.50; 2.00]	[0.00; 2.00]	[0.00; 1.50]
Tos	11 (73.3%)	13 (65.0%)	0		1 (20.0%)	0
Disnea	9 (60.0%)	12 (60.0%)	0	1 (11.1%)	0	0
Síntomas digestivos	6 (40.0%)	6 (30.0%)	7 (100.0%)	0	5 (100.0%)	7 (53.8%)
Alteraciones cutáneas	0	0	4 (57.1%)	2 (22.2%)	0	1 (7.7%)
Conjuntivitis	1 (6.7)	1 (5.0%)	4 (57.1%)	1 (11.1%)	0	0
Síntomas neurológicos	4 (26.7%)	5 (25.0%)	3 (42.9%)	0	2 (40.0%)	2 (15.4%)
Otros síntomas	6 (40.0%)	6 (30.0%)	3 (42.9%)	3 (33.3%)	3 (60.0%)	10 (76.9%)
				4 (44.4%)		

Nota: UCI (Unidad de Cuidados Intensivos); AP relevantes: antecedentes personales relevantes; T^a: temperatura. Aquellos datos que no se han recogido en todos los pacientes de cada periodo/en total no se aplica la "N" general de la columna y se especifica la "n" de pacientes a la que se hace referencia. *p<0,01

PEDs. El tratamiento con remdesivir solo se utilizó en dos pacientes con infección respiratoria con condensación radiológica.

En el grupo de SIM-PEDs se incluyeron 7 pacientes (10,1%), de los cuales 4 (57.1%) procedían de otro hospital para ingreso en UCI pediátrica, con una mediana de duración de 9 días [RIC 4-11 días]. En ningún paciente se recogió el antecedente de vacunación de COVID-19. La mediana de edad fue de 10 años [RIC 8,6-11,2 años]. Los síntomas predominantes, de acuerdo con la definición de SIM-PEDs, fueron la fiebre y síntomas di-

gestivos en todos los pacientes, hiperemia conjuntival y alteraciones cutáneas en 4 pacientes, además de síntomas neurológicos en 3 pacientes. Por otro lado, a todos se les realizó un ecocardiograma, siendo los resultados patológicos en 4 pacientes, con alteraciones que incluían insuficiencia mitral, insuficiencia tricúspide, derrame pericárdico o hipertrofia leve de ventrículo izquierdo; en todos los casos autolimitados. Los tratamientos que precisaron fueron corticoides (100%), gammaglobulina intravenosa (85.7%), antibioterapia (71.4%), ácido acetilsalicílico (57.1%), heparina de bajo peso molecular

Tabla 4: Datos analíticos y radiográficos y tratamientos empleados por grupo diagnóstico.

Variables	Infección respiratoria con condensación N=15	Infección respiratoria sin condensación N=20	SIM-PEDs N=7	Síntomas compatibles N=9	Cuadro gastrointestinal N=5	Otra patología; Asintomáticos N=13
Rx Tórax						
Normal	0	10 (83.3%) (n=12)	5 (83.3%) (n=6)	1 (100.0%) (n=1)	2 (100.0%) (n=2)	1 (100.0%) (n=1)
Alterada	15 (100.0%)	2 (16.7%) (n = 12)	1 (16.7%) (n=6)	0 (n=1)	0 (n=2)	0 (n=1)
Ecocardiograma						
Normal	0 (n=1)	0 (n=3)	3 (42.9%)	0	0	1 (100.0%) (n=1)
Alterado	1 (100.0%) (n=1)	3 (100.0%) (n=3)	4 (57.1%)	0	0	0 (n=1)
Hipoxemia	9 (60.0%)	8 (40.0%)	0	0	0	0
Linfopenia	8 (53.3%)	5 (33.3%) n=15	5 (71.4%)	5 (71.4%) n=7	2 (40.0%)	5 (55.6%) n=9
Ferritina	8 (88.9%) n=9	6 (60%) n=10	6 (85.7%)	0	0	2 (100%) n=2
D-Dímero	7 (77.8%) n=9	9 (100%) n=9	6 (100%) n=6	3 (75%) n=4	1 (100%) n=1	3 (100%) n=3
Troponinas	1 (16.7%) n=6	3 (33.3%) n=9	3 (50%) n=6	0	0	2 (100%) n=2
PCR	12 (80%) n=15	6 (42.9%) n=14	7 (100%) n=7	0	2 (40%) n=5	5 (71.4%) n=7
PCT	10 (66.7%) n=15	9 (81.8%) n=11	6 (100%) n=6	3 (33.3%) n=8	1 (25%) n=4	6 (85.7%) n=7
Oxigenoterapia	10 (66.7%)	10 (50.0%)	2 (28.6%)	0	1 (20.0%)	0
Corticoides	6 (40.0%)	7 (35.0%)	7 (100.0%)	0	0	1 (7.7%)
Drogas	0	1 (5.0%)	4 (57.1%)	0	0	1 (7.7%)
Vasoactivas						
Remdesvir	2 (13.3%)	0	0	0	0	0
Gamma globulinas	0	1 (5.0%)	6 (85.7%)	0	0	0
	0	0	4 (57.1%)	0	0	1 (7.7%)
AAS	4 (26.7%)	1 (5.0%)	5 (71.4%)	0	0	0
HBPM	3 (20.0%)	1 (5.0%)	5 (71.4%)	0	0	5 (38.5%)
Antibióticos	2 (13.3%)	5 (25.0%)	2 (28.6%)	1 (11.1%)	2 (40.0%)	4 (30.8%)
Otros tratamientos						

Nota: Rx Tórax: radiografía de tórax; NT-proBNP: péptido natriurético cerebral N-terminal; PCR: proteína C reactiva; PCT: Procalcitonina; AAS: ácido acetilsalicílico; HBPM: Heparina de bajo peso molecular. Aquellos datos que no se han recogido en todos los pacientes de cada periodo/en total no se aplica la "N" general de la columna y se especifica la "n" de pacientes a la que se hace referencia.

(71.4%) y drogas vasoactivas en 4 pacientes por inestabilidad hemodinámica.

En el grupo de cuadro gastrointestinal se incluyeron 5 pacientes (7,3%), con mayor proporción de mujeres (80%) y el grupo clasificado como cuadro con síntomas compatibles fueron un total de 9 pacientes (13%) con diagnóstico mayoritario de fiebre sin foco o fiebre con síntomas digestivos acompañantes.

Finalmente, en el grupo de asintomáticos/otras patologías se incluyeron un total de 13 pacientes (18,8%), [que incluyeron en

su mayoría cirugías por apendicectomía, neonatos asintomáticos y crisis comiciales. En las tablas adjuntas 3 y 4 se describen las principales características epidemiológicas, clínicas, radiográficas, analíticas y terapéuticas de los pacientes por grupos diagnósticos.

Para la comparación de los 2 periodos, excluyendo los SIM-PEDs, los 62 pacientes restantes del total de 69 del estudio, quedan reagrupados en infección respiratoria (56,5%), miscelánea (22,6%) e ingreso por otra patología que cursa con COVID-19 asintomático (21%). Del primer al segundo periodo se ob-

Tabla 5: Comparación grupos diagnósticos con el periodo de ingreso.

Variables	Total N=62	Periodo 1 N=26	Periodo 2 N=36	p
Infección respiratoria	35 (56.5%)	18 (69.2%)	17 (47.2%)	0,085
Miscelánea	14 (22.6%)	6 (23.1%)	8 (22.2%)	0,937
Otra patología: 13 (21.0%) asintomáticos		2 (7.7%)	11 (30.6%)	0,055

Nota: no se aprecia asociación estadísticamente significativa entre la pertenencia a un grupo diagnóstico y el periodo de ingreso ($p=0,080$).

serva una tendencia a la disminución de la infección respiratoria (de 69,2% a 47,2%) ($p=0,085$), de la estancia hospitalaria (de 4 a 3 días, $p=0,17$), y una tendencia de aumento, más marcado aún en el caso de los ingresos por otra patología que se incrementan de un 7,7% a un 30,6% ($p=0,055$), tal y como se refleja en la tabla 5. No se aprecia asociación estadísticamente significativa entre la pertenencia a un grupo diagnóstico y el periodo de ingreso ($p=0,08$).

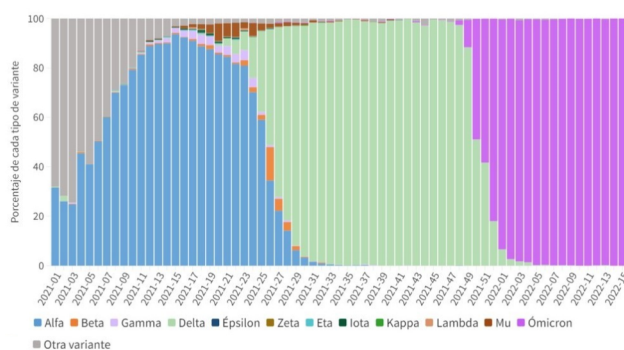
Discusión

Los resultados de nuestro estudio confirman que el curso clínico de la infección por COVID-19 en la edad pediátrica es generalmente leve y con buena evolución en los pacientes que requieren ingreso, lo que concuerda con nuestra experiencia inicial [5]y con la literatura consultada [4]. Sin embargo, una proporción considerable requirió ingreso en UCI (21.7%), siendo la mayoría, pacientes con diagnóstico de SIM-PEDs (85.7%). Igualmente se corrobora la evidencia con respecto el origen del caso o contacto, siendo en la mayoría de los casos (72,3% de los 47 pacientes en los que se recogió este dato) un caso secundario, lo que refleja que los niños se infectan normalmente de algún miembro de la familia [7,8].

Las manifestaciones clínicas de la infección por SARS-CoV2 son variadas, predominando en nuestra cohorte la fiebre, signos y síntomas respiratorios, así como los digestivos. Esto está en consonancia con lo reflejado por las últimas guías y revisiones clínicas de la Asociación Española de Pediatría donde el síntoma más frecuente, al igual que en el presente estudio, fue la fiebre (56,5%) con una prevalencia mayor si el paciente estaba ingresado. Los siguientes síntomas en frecuencia fueron la tos (45,7%), dificultad respiratoria (27,9%) y síntomas digestivos (24,1%) [12]. Es interesante resaltar que, en nuestra serie, los niños con condensación lobar, fueron de edad significativamente más elevada (mediana 14.3 años) y con mayor frecuen-

cia de varones, que la de los pacientes con infección respiratoria sin condensación (mediana de edad 0.5 años) y con frecuencia también presentaban comorbilidades como asma, obesidad o inmunodepresión (53%). La edad constituye en sí misma un potencial factor de gravedad, especialmente al tratarse de menores de 1 año, siendo el principal motivo de ingreso mantener una estrecha vigilancia y no la necesidad de un tratamiento activo o el control de síntomas graves. De forma similar en otras series, se observa que aunque estos pacientes presentan cuadros leves o asintomáticos [4,13]persiste un mayor porcentaje de ingresos respecto a otras edades [14].

Es importante conocer los posibles factores de riesgo de gravedad en niños, como la presencia de comorbilidades [15]. Así mismo, es importante conocer las características del SIM-PEDs, que puede ser de extrema gravedad asociándose a elevada morbilidad. En nuestra serie, el 10% de los ingresos fueron diagnosticados de SIM-PEDs, proporción mucho más elevada de la descrita en la literatura, lo cual podría ser debido a la recepción de pacientes de otras áreas (57%) con necesidad de ingreso en cuidados intensivos, al ser nuestro hospital de referencia en UCIP. Aunque todos evolucionaron favorablemente sin secuelas, el reconocimiento precoz de este cuadro es de vital importancia por el riesgo de complicaciones graves. En nuestra muestra se ha realizado ecocardiograma a todos estos pacientes, estando alterado en 4 de ellos con una gran variabilidad. En el estudio de Belhadj et al, se ha descrito afectación cardiaca con disfunción sistólica, insuficiencia mitral, derrame pericárdico y dilatación o aneurismas de las arterias coronarias [16], que provocan repercusión hemodinámica que puede afectar finalmente a nivel respiratorio e incluso exitus [12]. Entre los criterios diagnósticos de SIM-PEDs [10] no es imprescindible la presencia de PCR o antígeno de SARS-CoV2 positivo (solo 28% positivos en nuestra serie), debido a que es una hiperrespuesta inmune al cabo de varias semanas tras la infección, precisando de tratamiento inmunomodulador, que incluye gammaglobulina intravenosa y/o corticoides, como en nuestros pacientes. Hay que destacar que los SIM-PEDs presentan mayor edad que otros grupos [[RIC 8;12 años] y que durante el primer periodo de estudio ingresaron un total de 5 pacientes y en el segundo periodo solamente 2 pacientes (de 5 y 10 años); ninguno vacunado. Aunque la muestra es pequeña para extraer conclusiones, la tendencia descendente durante el 2º periodo podría justificarse por la protección de los adoles-



Fuente: SIVIes a 29.04.2022. Datos preliminares, sujetos a modificaciones por retrasos de notificación.

Figura 2: Variantes del COVID-19 entre enero de 2021 y mayo de 2022 en España.

centes vacunados, dado que durante ese periodo aun no estaba completa la pauta de vacunación en menores de 12 años a la fecha de cierre del estudio [17,18].

A diferencia de los adultos, generalmente la población pediátrica presenta en menor proporción alteraciones analíticas, siendo las principales observadas en nuestra experiencia la linfopenia y el aumento de marcadores inflamatorios (como PCR, PCT, ferritina y D-Dímero), más acentuadas acorde con la gravedad como en el caso de infección respiratoria con condensación y los SIM-PEDs. En la serie de Xiaojian et al, los pacientes presentaron linfopenia en un 16%, aumento de proteína C reactiva en el 19% y dímero D en un 11%, pero no todos eran pacientes ingresados [19]. En otra serie española de pacientes ingresados, si se observa mayor porcentaje de linfopenia y aumento de los marcadores inflamatorios que van acorde con la gravedad como ocurre en nuestra serie [15].

Del mismo modo que las alteraciones de los parámetros analíticos parecen estar en consonancia con la mayor gravedad del cuadro (con los posibles sesgos por los diferentes criterios de realización de analítica), esto también ocurre con el tratamiento. Los cuadros más leves se manejan con tratamiento sintomático, mientras que los cuadros de mayor gravedad requieren de mayor arsenal terapéutico como es el caso de los SIM-PEDs [20].

Las necesidades de oxigenoterapia han sido mayores en el grupo de infección respiratoria (67% la necesitaron en los pacientes con consolidación y 50% en aquellos sin consolidación), lo que concuerda con la mayor hipoxemia registrada en este grupo diagnóstico al igual que el tratamiento con corticoides a diferencia del resto de los grupos, exceptuando los SIM-PEDs.

Aunque no hay asociación estadísticamente significativa entre el grupo diagnóstico y el periodo de estudio ($p=0,08$), se observa una tendencia al aumento de ingresos del grupo de asintomáticos e ingresados por otra patología (ej. apendicitis aguda, orquiepididimitis, neonatos asintomáticos, pielonefritis...) en el segundo periodo (11 ingresos, un 30,6% de los ingresos en este periodo) con respecto al primer periodo (2 ingresos, un 7,7% de los ingresos en este periodo).

Se podría justificar por la aparición de nuevas variantes, aumento del número de visitas a urgencias por otros motivos de consulta y de cirugías programadas en el segundo periodo frente al primer periodo, evolución de la inmunidad que ha ido adquiriendo la población y que hagan menos grave la infección o incluso que sea asintomática, u otros sesgos del estudio o variables confusionales no identificadas.

El incremento del porcentaje de ingresos de pacientes asintomáticos registrados en este estudio coincide en tiempo con el predominio de la variante ómicron en España (desde diciembre de 2021), que parece tener una mayor contagiosidad y desarrollar una enfermedad de menor gravedad incluso con mayor tasa de asintomáticos, aunque todavía no hay evidencia sólida al respecto en niños 20,21 (figura 2). Lo que sí se puede concluir es que el estado vacunal de los pacientes, la mayor levedad de la clínica de la sexta ola de la pandemia y el historial de infección previa pueden estar relacionados con esta tendencia observada; al igual que en el número de días de ingreso hospitalario con tendencia a disminución en el 2º periodo.

Entre las limitaciones de nuestro estudio se encuentran la naturaleza retrospectiva y el relativo pequeño tamaño muestral, motivado fundamentalmente por el manejo ambulatorio de la gran mayoría de pacientes dada la escasa gravedad del cuadro.

Se trata de un hospital que abarca una población muy heterogénea y además la UCI pediátrica es referencia de varios hospitales periféricos, así el porcentaje de pacientes graves en nuestra muestra es mayor a lo habitual, por lo que no es extrapolable a la población general. Al ser de carácter descriptivo-retrospectivo, presenta sesgos de memoria en cuanto a la clínica, así como limitaciones para los investigadores al no poder estandarizar un mismo protocolo y seguimiento para todos los

pacientes incluidos (por ejemplo, no en todos se hizo analítica, ni radiografía de tórax...).

En cuanto a las fortalezas del estudio, todos los pacientes recogidos fueron consecutivos, sin sesgo de selección. El diagnóstico de confirmación del SARS CoV-2 fue mediante PCR, siendo la prueba más sensible para la confirmación de la enfermedad o con criterios aceptados de SIM-PEDs [10]. Existe aún escasa literatura en niños, por lo que aportamos una serie representativa de la población pediátrica, con información relevante de la historia natural de la enfermedad y la amplia variedad de manifestaciones.

En conclusión, las manifestaciones clínicas de COVID-19 más frecuentes en niños que requieren ingreso son las respiratorias siendo cuadros leves-moderados con buena evolución. Hay una tendencia importante a menor duración de estancia hospitalaria y al aumento de ingresos por otra patología en pacientes asintomáticos con PCR positiva para SARS-CoV-2 en el segundo periodo en comparación con el primer periodo, lo que sugiere que podría existir una menor gravedad de las últimas olas de la pandemia. A pesar de su baja incidencia, los SIM-PEDs continúan siendo, otra forma de expresión de la infección por SARS-COV2 de mayor gravedad, pero igualmente de buena evolución tras soporte y tratamiento en UCI. Son necesarios más estudios sobre la evolución y factores de riesgo de ingreso o gravedad en la población pediátrica, que permitan un abordaje más individualizado.

Agradecimientos

Nuestro agradecimiento a Irene Serrano, de la Unidad de apoyo metodológico a la Investigación (HCSC), por su ayuda y colaboración en la realización del análisis estadístico.

Referencias

- [1] Li Q, Guan X, Wu P et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020 Mar 26;382(13):1199-1207. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>.
- [2] World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report–51. World Health Organization, 11 March 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep51-covid-19.pdf>.
- [3] Instituto de Salud Carlos III, Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Informe no 130. Situación de COVID-19 en España. [Internet]. 2022 [cited 2022 May 28]. p. 2–23. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/INFORMES%20COVID-19%202022/informe%20n%C2%BA%20130%20Situaci%C3%B3n%20de%20COVID-19%20en%20Espa%C3%B1a%20a%2024%20de%20mayo%20de%202022.pdf>
- [4] Lu X, Zhang L, Du H et al. Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study Team. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*. 2020 Apr 23;382(17):1663-1665. doi: 10.1056/NEJMc2005073. Epub 2020 Mar 18. PMID: 32187458; PMCID: PMC7121177.
- [5] Luz Romero RM, Illán Ramos M, Berzosa Sánchez A, Joyanes Abancens B, Baos Muñoz E, Ramos Amador JT. Clinical characteristics of children hospitalized for COVID-19. *Med Clin (Engl Ed)*. 2022 Apr 8;158(7):336-339. doi: 10.1016/j.medcle.2021.11.004. Epub 2022 Feb 21. PMID: 35224201; PMCID: PMC8858688.
- [6] Mehta NS, Mytton OT, Mullins EWS et al. SARS-CoV-2 (COVID-19): What Do We Know About Children? A Systematic Review. *Clin Infect Dis*. 2020 Dec 3;71(9):2469-2479. doi: 10.1093/cid/ciaa556. PMID: 32392337; PMCID: PMC7239259.
- [7] Callejas-Caballero I, Ruedas-López A, Berzosa-Sánchez A et al. A Prospective Study of the Serological, Clinical, and Epidemiological Features of a SARS-CoV-2 Positive Pediatric Cohort. *Children (Basel)*. 2022 May 5;9(5):665. doi: 10.3390/children9050665. PMID: 35626842; PMCID: PMC9139432.
- [8] Maltezou HC, Magaziotou I, Dedoukou X et al. for Greek Study Group on SARS-CoV-2 Infections in Children. Children and Adolescents With SARS-CoV-2 Infection: Epidemiology, Clinical Course and Viral Loads. *Pediatr Infect Dis J*. 2020 Dec;39(12):e388-e392. doi: 10.1097/INF.0000000000002899. PMID: 33031141.
- [9] Castagnoli R, Votto M, Licari A et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Children and Adolescents: A Systematic Review. *JAMA Pediatr*. 2020 Sep 1;174(9):882-889. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1467. PMID: 32320004.

- [10] Henderson LA, Canna SW, Friedman KG et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 3. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Apr;74(4): e1-e20. doi: 10.1002/art.42062. Epub 2022 Feb 3. PMID: 35118829; PMCID: PMC9011620.
- [11] Kaushik A, Gupta S, Sood M, Sharma S, Verma S. A Systematic Review of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2020 Nov;39(11):e340-e346. doi: 10.1097/INF.0000000000002888. PMID: 32925547.
- [12] Comité/Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la AEP y AEPap. COVID-19 en Pediatría: valoración crítica de la evidencia. Madrid; 2022 Feb. Disponible en: <https://www.aepap.org/grupos/grupo-de-pediatría-basada-en-la-evidencia/biblioteca/covid-19-en-pediatría-valoracion-critica-de-la-evidencia>
- [13] Dong Y, Mo X, Hu Y et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 2020 Jun;145(6): e20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32179660.
- [14] CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12-April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Apr 10;69(14):422-426. doi: 10.15585/mmwr.mm6914e4. PMID: 32271728; PMCID: PMC7147903.
- [15] Storch-de-Gracia P, Leoz-Gordillo I et al. Clinical spectrum and risk factors for complicated disease course in children admitted with SARS-CoV-2 infection. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2020 Nov;93(5):323-333. doi: 10.1016/j.anpede.2020.07.005. Epub 2020 Oct 15. PMID: 33083499; PMCID: PMC7561329.
- [16] Belhadj Z, Méot M, Bajolle F et al. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. *Circulation*. 2020 Aug 4;142(5):429-436. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360. Epub 2020 May 17. PMID: 32418446.
- [17] Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Evolución de la vacunación frente a la covid de niños y adolescentes en España [Internet]. [cited 2022 May 11]. Available from: <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/evolucion-de-la-vacunacion-frente-la-covid-de-ninos-y-adolescentes-en-espana>
- [18] Levy M, Recher M, Hubert H et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children by COVID-19 Vaccination Status of Adolescents in France. *JAMA*. 2022;327(3):281-283. doi:10.1001/jama.2021.23262
- [19] Xiaojian C, Zhao Z, Zhang T et al. A systematic review and meta-analysis of children with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Med Virol* 2021;3:1057-69. <http://doi.org/10.1002/jmv.26398>.
- [20] Molina Gutiérrez M, Sánchez Trujillo L, Ruiz Domínguez J et al. Clinical characteristics of Omicron (B.1.1.529) variant in children: a multicenter study in Spain. *Archivos de Bronconeumología* (en prensa). 2022;
- [21] CDC. Centros para el Control y Prevención de Enfermedades. Variante ómicron: lo que debe saber | CDC [Internet]. 2022 [cited 2022 May 11]. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/omicron-variant.html>