



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

COMORBILIDADES ASOCIADAS A COVID-19
SEVERO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO SAN BORJA
2020-2021

PRESENTADA POR
SANDRA DIANA SHIU SANABRIA

ASESOR
ROSA ANGÉLICA GARCIA LARA

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN
PEDIATRÍA

LIMA – PERÚ
2022



Reconocimiento - No comercial - Compartir igual
CC BY-NC-SA

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO**

**COMORBILIDADES ASOCIADAS A COVID-19
SEVERO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO SAN BORJA
2020-2021**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA**

**PRESENTADO POR
SANDRA DIANA SHIU SANABRIA**

**ASESOR
MTRA. ROSA ANGÉLICA GARCIA LARA**

LIMA, PERÚ

2022

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	
1.1 Descripción de la situación problemática	1
1.2 Formulación del problema	3
1.3 Objetivos	3
1.3.1 Objetivo general	3
1.3.2 Objetivos específicos	3
1.4 Justificación	4
1.4.1 Importancia	4
1.4.2 Viabilidad y factibilidad	5
1.5 Limitaciones	5
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	
2.1 Antecedentes	7
2.2 Bases teóricas	9
2.3 Definición de términos básicos	16
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	
3.1 Formulación	18
3.2 Variables y su definición operacional	18
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	
4.1 Diseño metodológico	20
4.2 Diseño muestral	20
4.3 Técnicas de recolección de datos	21
4.4 Procesamiento y análisis de datos	21
4.5 Aspectos éticos	22
CRONOGRAMA	23
PRESUPUESTO	24
FUENTES DE INFORMACIÓN	25
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumentos de recolección de datos	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la situación problemática

En Wuhan, China, finales del 2019 se informó una serie de casos de neumonía de origen desconocido. Más tarde, se supo que había surgido un nuevo tipo de betacoronavirus de ARN envuelto, el cual fue llama “síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2)” el cual causa la “enfermedad por coronavirus 19 (COVID-19)”. A inicio del 2020, la OMS declaró una emergencia de salud pública a nivel internacional y en marzo del mismo año fue reconocida como pandemia mundial (1).

El brote de COVID-19 afecta principalmente a adultos y la gravedad de la enfermedad aumenta en relación a la edad. En cuanto a los factores de riesgo adicionales incluyen el sexo en el que el masculino es el más afectado y las comorbilidades, como diabetes, hipertensión y deficiencias respiratorias previas. Sin embargo, los niños y adolescentes representan una proporción relativamente menor en comparación con los pacientes que dan positivo al virus, ya que reaccionan de manera diferente a la enfermedad en comparación al cuerpo adulto (2).

En este sentido, se ha observado que los niños son menos infectados y menos afectados por el SARS-CoV-2, en comparación a otras enfermedades respiratorias. La presentación más leve de COVID-19 puede estar relacionada con la memoria inmadura del sistema inmunológico de los niños, ya que aún están construyendo su reserva de células B y T. Por lo tanto, están más preparados para lidiar con antígenos completamente nuevos, como el SARS-CoV-2, que las personas mayores, ya que presentan menores cantidades de linfocitos (3).

En términos de la condición, los casos de niños con COVID-19 fueron generalmente menos severos que los casos de adultos. Otras teorías, sugieren que todo esto pudiera estar relacionado con la exposición de manera constante y los factores que presenta el huésped. En ese sentido, se sabe que los niños generalmente están bien cuidados en el hogar, por lo que pueden tener menos oportunidades de exposición a este tipo de patógenos o contacto con pacientes enfermos.

Por otro lado, se ha sugerido que la enzima convertidora de angiotensina II (ACE2) es el receptor celular del SARS-CoV, por lo que recientemente se demostró que es probable que la ACE2 también sea el receptor celular del CoV-2019. Con esto en mente, se cree que debido a la madurez y función del ACE2 que exhiben, los niños son menos susceptibles al CoV-2019, ya que pueden ser más pequeños que los adultos. A parte que los niños por lo general sufren infecciones respiratorias recurrentes durante el invierno, lo que puede hacer que los niveles de anticuerpos contra los virus se mantengan más altos que en los adultos. Todo esto ha sido especulación, sin embargo, un estudio de Dong et al. (4), encontraron que la cantidad reportada de casos graves y críticos fue de aproximadamente entre el 10,6% y 3,0% en niños con edades de 0 a 15 años lo que sugiere que los niños más pequeños, en particular los bebés, fueron más vulnerables a la infección por el virus CoV-2019.

Aunque estudios previos han identificado comorbilidades preexistentes como factores de riesgo importantes para la infección de forma grave por SARS-CoV-2 en adultos (5), quedan dudas sobre las comorbilidades y los resultados en la infancia asociados con COVID-19. Aunque se han publicado revisiones sistemáticas y metaanálisis que examinan la COVID-19 en niños y adolescentes, muchos de estos informes no han evaluado el riesgo que implica la infección de forma grave por el SARS-CoV-2 en estos grupos con enfermedades previas (6). A pesar de que, en su mayoría, los estudios sugieren que los niños se infectan con menos frecuencia y se ven menos afectados por el COVID-19, a diferencia de otras enfermedades respiratorias, en la actualidad ha habido un aumento en el número de niños infectados, en los que se están reportando algunos casos fatales, asociados a complicaciones extrapulmonares, que apuntan a la necesidad de atención médica y científica (7).

Antoon et al. (8) encontraron que las complicaciones y las condiciones concurrentes ocurrían en el 16,3% de la población pediátrica, y las condiciones más frecuentes incluyeron complicaciones conocidas de infecciones virales como neumonía, insuficiencia respiratoria y convulsiones. De igual manera, se reportó lesión renal y hepática aguda, así como las complicaciones trombóticas, pero con menos frecuencia que en los adultos y en cuanto a las complicaciones neurológicas también

son poco comunes en comparación con los informes de adultos y menos frecuentes que en otras enfermedades virales en niños y adolescentes.

A pesar de los resultados informados hasta la fecha, pocos estudios de cohortes pediátricas han examinado directamente los factores de riesgo o las comorbilidades asociadas con la COVID-19 grave o grave en niños, por lo que una mayor investigación de estos temas podría proporcionar información importante y guiar el desarrollo de estrategias terapéuticas y de inmunización para poblaciones objetivo, por lo tanto, existe la necesidad de realizar un estudio que evalúe el riesgo relativo de infección grave por COVID-19 así como la morbilidad y mortalidad en niños con comorbilidades.

1.2 Formulación del problema

¿Cuáles son las comorbilidades asociadas a COVID-19 severo en pacientes pediátricos “Instituto Nacional de Salud del niño” San Borja 2020-2021?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Determinar las comorbilidades asociadas al desarrollo de COVID-19 severo en pacientes pediátricos “Instituto Nacional de Salud del Niño”, en San Borja 2020 – 2021.

1.3.2 Objetivos específicos

Identificar las características individuales y socio-demográficas de los pacientes pediátrico con COVID-19 leve y severo.

Identificar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes pediátrico con COVID-19 leve y severo.

Identificar la comorbilidad más prevalente asociada al desarrollo de COVID-19 severo en pacientes pediátricos.

Determinar las comorbilidades más prevalentes asociada al desarrollo de COVID-19 severo según el sexo en pacientes pediátricos.

1.4 Justificación

1.4.1 Importancia

Siendo el COVID-19 una patología que actualmente nos mantiene en pandemia mundial, particularmente el Perú se encuentra entre uno de los países con mayor prevalencia y mortalidad, además de los pocos estudios que existen en el país sobre este tema; los resultados obtenidos de este estudio pueden ser extrapolados al resto de la población con similares características demográficas y sociales.

Estudios recientes sugieren que los niños tienen la misma probabilidad de contraer el SARS-CoV-2 que los adultos, pero con menos síntomas y una enfermedad menos grave, sin embargo, al tratarse de una enfermedad nueva que afecta múltiples aspectos de la enfermedad aún se desconocen. Existe literatura con una realidad social y demográfica diferente a la nuestra y, en particular, en el caso de los niños, la información es limitada, especialmente respecto a los factores vinculados al desarrollo de COVID-19 grave; Por ello, es de gran importancia disponer de información sobre casos graves que pueden llegar a ser mortales, con el correspondiente impacto social y económico en nuestro sistema sanitario.

Los resultados obtenidos en este estudio contribuirán a adoptar medidas de intervención correctas y oportunas, así como a poder protocolizar los datos obtenidos, pudiendo incluso funcionar como base para la selección de criterios de prioridad en el esquema de vacunación frente a la COVID-19 en pediatría y la población adolescente.

Además, estos resultados servirían de base para futuras investigaciones que cuenten con mayor población o diseños metodológicos más complejos, así como mejorar la identificación rápida de la población pediátrica de riesgo que podría desarrollar un cuadro severo e instaurar una terapéutica precoz para evitar que el paciente llegue a ser internado en la UCI, incluso tener un desenlace mortal; este conocimiento fortalecería la gestión del sistema de salud y de la misma manera podría ayudar a la disminución de la mortalidad, lo que supondrá mejorar la toma de decisiones a nivel de práctica clínica, e incluso reducir costes.

También, puede proporcionar información para los médicos y las familias que se enfrentan a decisiones en las que la evaluación del riesgo individual es crucial (p. Ej., Educación presencial, otras actividades grupales). Con esto, los esfuerzos realizados en la prevención de la salud pública y la priorización del uso de la vacuna podrían considerar el potencial de enfermedad grave de COVID-19 en niños con comorbilidades y enfermedades crónicas, y en este sentido, los profesionales del área de la salud podrían considerar mantener un manejo clínico cuidadoso de los niños con enfermedades crónicas. Estos trastornos y COVID-19, y de alguna manera centrarse en las poblaciones de alto riesgo, ya que pueden identificarse en el estudio, ya que es más probable que estos pacientes se beneficien de las intervenciones terapéuticas.

1.4.2 Viabilidad y factibilidad

El trabajo cuenta con los permisos necesarios impartidos por la institución, así como con la capacidad técnica y teórica que presenta el investigador en relación al diseño y las tecnologías requeridas para el desarrollo de la investigación.

Para llevar a cabo este proyecto, se dispone de tiempo suficiente para la selección, recopilación y análisis de datos que cumplan con los criterios de inclusión. Del mismo modo, está la cantidad de recursos humanos en el campo de la investigación, así como los recursos financieros y materiales. Se tiene acceso a todos los datos que se encuentran en el hospital, ya que se cuenta con las autorizaciones necesarias tanto del área docente del “Instituto Nacional de Salud del Niño de San Borja”, como la evaluación previa del comité de ética.

1.5 Limitaciones

Entre las limitaciones que puede presentar el estudio, se encuentra el hecho que es un estudio con diseño retrospectivo, por lo que al realizar la evaluación de las historias clínicas es probable que se encuentren con datos clínicos incompletos del paciente necesarios para realizar la selección y el análisis.

El estudio será diseñado para examinar las asociaciones entre ciertos factores preespecificados y la gravedad de la COVID-19 entre los pacientes pediátricos que visitaron el instituto o fueron ingresados durante la pandemia de COVID-19. Por lo

tanto, nuestros hallazgos deberán ser interpretados a la luz de estas consideraciones y pueden no ser generalizables fuera del entorno de urgencias o del hospital.

CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

En el 2021, Gentile et al. realizaron una encuesta a fin de “caracterizar los aspectos clínico-epidemiológicos ocasionados por la infección por COVID-19 en pacientes menores de 18 años”. Los antecedentes de asma, cardiopatías congénitas, displasia broncopulmonar, obesidad, desnutrición moderada a grave, enfermedad neurológica crónica y/o edad menor de 6 meses se consideraron predictores independientes de gravedad. Entre las conclusiones, los autores mencionan que la gravedad de la enfermedad se asocia con ciertas comorbilidades ya establecidas (9).

En 2021, Kompaniyets et al. desarrollaron una encuesta transversal en la que observaron que 12.491 (28,7%) tenían antecedentes médicos. Se ha observado un mayor riesgo de COVID-19 grave en niños con complejidades médicas y ciertas afecciones subyacentes, como cardiopatías congénitas, diabetes tipo 1, anomalías circulatorias y obesidad. Se concluye que los profesionales pueden considerar la posible necesidad de seguimiento estrecho y manejo clínico cuidadoso en niños con estas condiciones y COVID-19 (10).

En 2021, Antoon et al. realizó un estudio de cohorte retrospectivo de 45 hospitales infantiles de EE. UU. Encontró que ser negro o no blanco se asociaba con una mayor gravedad de la enfermedad; edad mayor de 4 años; y obesidad tipo 2/DM, enfermedades cardiovasculares, neuromusculares y pulmonares, concluyendo que hubo diferencias en la severidad de la enfermedad por raza y etnia y la presencia de comorbilidades seleccionadas. Estos factores deben tenerse en cuenta al priorizar las estrategias de mitigación y vacunación. (8).

Kapoor et al., en el 2021 estudiaron las diversas comorbilidades y su impacto en la evolución del SARS-CoV-2 en niños infectados. Se revisaron las historias clínicas de 120 niños con edades entre 1 mes a 18 años, 51.7% niños presentaron comorbilidades, las más común fue la tuberculosis, seguida de otras infecciones y enfermedades hematológicas. Se concluyó que la presencia de una enfermedad

comórbida no afectó la gravedad de la enfermedad, la duración de la hospitalización, el requerimiento de ventilación y la mortalidad (11).

En 2021, Sananez et al. analizó niños con infección aguda, niños convalecientes y MIS-C (síndrome inflamatorio multisistémico en niños). Los niños con enfermedades agudas se estratificaron según la gravedad que presentaron de la enfermedad, en la que los niños con COVID-19 grave no desarrollaron una respuesta detectable, en contraste con la respuesta de los niños con enfermedad asintomática, leve y moderada. Entre las conclusiones, se cree que dado que las comorbilidades son comunes en los niños con COVID-19 grave, se necesitan más estudios para aclarar su contribución a la débil respuesta de anticuerpos que se observa en la enfermedad grave (12).

En el 2021, Coronado et al. llevo a cabo una investigación de tipo prospectivo de casos y controles de pacientes menores de 17 años que ingresaron a la UCI pediátricos con COVID-19. Solo un paciente con ictus hemorrágico tenía una comorbilidad no diagnosticada. Se concluye que los eventos cerebrovasculares relacionados con la COVID-19 en pacientes pediátricos deben ser reconocidos como una de las manifestaciones más graves de esta infección (13).

En 2021, Rodríguez-Portilla et al. desarrolló un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo que inscribió a 125 pacientes SARS-CoV-2 positivos, de los cuales el 18,4 % presentaba enfermedad crítica y el 16,8 % síndrome inflamatorio multisistémico (MIS-C). La ausencia de comorbilidades y contacto epidemiológico en la historia fue más frecuente en pacientes con MIS-C. Los autores concluyen que los resultados servirán de base para futuras investigaciones y guiarán el criterio de los tomadores de decisiones (14).

En 2021, Schult-Montoya et al. describe las manifestaciones clínicas y neurológicas en el curso de la enfermedad y recopila una serie de casos de niños con COVID-19. Las manifestaciones neurológicas estuvieron entre las manifestaciones más frecuentemente reportadas, sin embargo, fueron limitados los datos relacionados a las características clínicas y a los factores pronósticos en niños y adolescentes,

particularmente en los que tenían manifestaciones neurológicas, como convulsiones y cambios sensoriales (15).

En 2021, Domínguez et al. realizaron un estudio transversal descriptivo e inferencial en Perú, para lo cual incluyeron 100 pacientes pediátricos, la mayoría de los cuales presentaban comorbilidades (74%). La mortalidad fue del 4%. Se observaron problemas respiratorios en 29,4% y síndrome inflamatorio multisistémico en 22,6%, requiriendo ingreso en UCI ($p=0,008$). Se concluye que las comorbilidades preexistentes hacen vulnerable a la población pediátrica (16).

En 2020, Llaque-Quiroz et al. describe las características tanto clínicas como epidemiológicas de los niños que presentaron COVID-19. Todas las historias clínicas de niños fueron analizadas en la que se incluyeron solo la de los hospitalizados y los que estaban en ambulatorios en el Perú; Se registraron un total de 33 pacientes, el 60,6% presentaba enfermedades concomitantes, el 93,9% presentaba síntomas principalmente fiebre y tos. Las características clínicas de los niños fueron similares a las de otros virus, el curso fue en su mayoría moderado y la historia epidemiológica fue importante para la sospecha diagnóstica (17).

2.2 Bases teóricas

Coronavirus

Los coronavirus humanos (HCoV, por sus siglas en inglés *Human Coronaviruses*) son los miembros de los coronavirus (CoV) responsables de múltiples enfermedades respiratorias de diversa gravedad, como resfriado común, bronquiolitis y neumonía (18).

Los HCoV han aparecido periódicamente en diferentes lugares del mundo y se han relacionado con brotes importantes de neumonía mortal en humanos desde principios del siglo XXI (19). La reciente tercera gran explosión de HCoV, ocurrió a finales del 2019 en una provincia de China, causada por una nueva cepa altamente homóloga de SARS-CoV, clasificada como “síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2, por sus siglas en inglés *severe acute respiratory syndrome coronavirus*)”; designó la infección como pandemia de COVID-19 (Enfermedad de Coronavirus 2019) (20). Estos brotes de HCoV han sido

clasificados como una amenaza continua para los seres humanos y la economía mundial debido a su aparición impredecible, su rápida y fácil proliferación que conduce a consecuencias catastróficas (21).

Los HCoV se estudian como virus envueltos que contienen genoma de ARN de sentido positivo, monocatenario, no segmentado y principalmente vertebrados hospedadores. A nivel molecular, los coronavirus emplean una variedad de estrategias inusuales para lograr un programa complejo de expresión génica. La replicación del coronavirus implica el cambio de marco del ribosoma durante la traducción del genoma, la síntesis de especies de ARN genómicas y subgenómicas múltiples y el ensamblaje de viriones de la progenie por una vía que es única entre los virus de ARN con envoltura (22).

Taxonomía

Estos virus se han enfrentado en varias ocasiones al requisito previo de clasificar un virus de reciente aparición asociado a una enfermedad grave o incluso mortal en humanos en géneros existentes o una nueva especie (23). En este contexto, la clasificación actual distribuyó 39 especies de CoV en 27 subgéneros, 5 géneros y 2 subfamilias que se clasificaron en la familia Coronaviridae, suborden *Cornidovirineae*, orden Nidovirales y reino Riboviria (23, 24). Los HCoV se clasifican en la subfamilia *Coronavirinae* de la familia *Coronaviridae*, se alienan genotípica y serológicamente en cuatro géneros principales; AlphaCoV, BetaCoV, GammaCoV y DeltaCoV, por el “Comité Internacional de Taxonomía de Virus” (19).

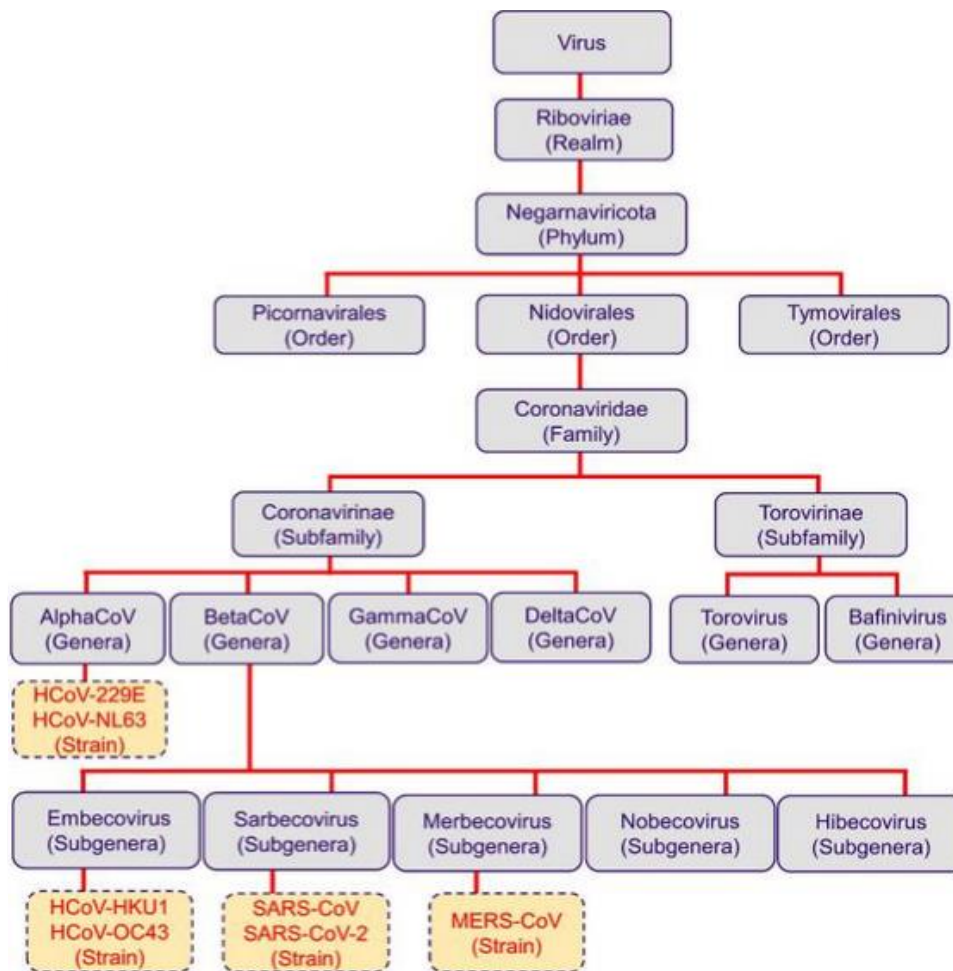


Figura 1. Clasificación taxonómica y las posiciones de los siete VHC conocidos. Tomado de Kirtipal et al. (21)

Transmisión

Después de la infección en humanos, los HCoV se transmiten entre la población humana por contacto cercano de persona a persona. Por ejemplo, se ha llegado a la conclusión de que el contacto estrecho con la persona infectada o la cercanía a menos de 3 pies de distancia, es un factor importante para la transmisión de CoV. Los virus pandémicos, SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2, transmitidos entre humanos principalmente por transmisión nosocomial ha sido evidenciado por una mayor frecuencia de infección entre los trabajadores de la salud y los pacientes contra sus familiares (21).

Síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2)

El SARS-CoV-2, responsable de la actual COVID-19, también pertenece al género Beta-CoV y se considera el tercer brote mayor de coronavirus en los últimos 20

años, después del “Síndrome Respiratorio Agudo Severo” (SARS) y “síndrome respiratorio de Oriente Medio” (MERS) (25). El 11 de marzo de 2020, tras haber establecido la OMS la propagación (y gravedad) de la infección por SARS-CoV-2, declaró que el brote de COVID-19 registrado en los meses anteriores era una pandemia (26). Estos son virus altamente transmisibles y patógenos, muy probablemente derivados de los murciélagos (27).

Enfermedad por coronavirus 19 (COVID-19)

Es una infección viral la cual tiene una alta tasa de transmisibilidad causada por el SARS-CoV-2. Los análisis genómicos han revelado que el virus está relacionado filogenéticamente con los virus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS) de los murciélagos, por tanto, se ha considerado a los murciélagos como un posible reservorio primario (28). Aunque se ha especulado que una fuente animal intermedia está involucrada en el salto de su especie, se desconoce la identidad y el mecanismo de transferencia a los humanos. Sin embargo, la rápida transferencia de persona a persona indica un alto potencial de transmisión de este virus (29).

Patogénesis

El SARS-CoV-2 suele manifestarse en humanos con síntomas leves característicos de una insuficiencia respiratoria grave. Cuando se adhiere a las células epiteliales de las vías respiratorias, generalmente el virus inicia su replicación y migra hacia las vías respiratorias e invade las células epiteliales alveolares de los pulmones. La rapidez con la que se multiplica el virus en los pulmones puede desencadenar una mayor respuesta inmunitaria de manera exacerbada. Comienza el llamado síndrome de tormenta de citocinas II, el cual inicia al desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria aguda e insuficiencia respiratoria, considerada como la primera causa de muerte en pacientes que tienen COVID-19 (30). Las personas con mayor riesgo de desarrollar y morir de ARDS son las personas mayores (> 60 años) y las personas con afecciones médicas graves (31, 32).

Los cambios histopatológicos ocurren principalmente en los pulmones, donde se observan lesiones alveolares difusas bilaterales, descamación de neumocitos, depósito de fibrina y formación de membrana hialina en pacientes con la COVID-19 grave, ciertos casos se puede encontrar una inflamación exacerbada (33, 34).

Características clínicas y factores de riesgo

Cuando se habla de las manifestaciones clínicas en pacientes que cursan con COVID-19 presentan patologías de enfermedad muy variadas de la infección por SARS-CoV-2 en humanos. En este caso el virus pasa a través de la mucosa nasal y laríngea y entra a los pulmones mediante el tracto respiratorio. La fiebre y la tos se encuentran entre los primeros y más frecuentes síntomas de infección. Los pacientes con COVID-19 cursan por lo general fiebre, dolores de cabeza o fatiga y tos seca como síntomas principales. En el caso de los pacientes que cursan con la enfermedad de tipo grave pueden llegar a desarrollar dificultad respiratoria (disnea e hipoxemia) y estas suelen presentarse dentro de la semana subsiguiente al inicio de la enfermedad, el cual llegar a progresar de manera rápida al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) o insuficiencia orgánica terminal (32).

El curso clínico del SARS-CoV-2 se ha dividido en tres fases: “la fase de viremia, la fase aguda (neumonía) y la fase grave o de recuperación” (35). La función inmune de los huéspedes infectados parece ser el determinante de la progresión de la enfermedad. Sin embargo, en pacientes con edad avanzada o pacientes con inmunidad comprometida, la enfermedad a menudo progresa a formas graves o críticas en combinación con otras comorbilidades como hipertensión y diabetes (36).

Se ha considerado que el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) que se encuentran en las células humanas, suele ser el sitio de unión del SARS-CoV-2, el cual también es el receptor celular del coronavirus del SARS. Otros estudios demostraron que el SARS-CoV-2 empleaba ACE2 para la entrada celular a través de la unión de las proteínas virales espiga (S) al receptor celular ACE2 (37). La ACE2 se distribuye en múltiples órganos, como en pulmones, riñones, corazón, hígado e intestino (38). Varios estudios encontraron que, además del sistema respiratorio, los daños en otros sistemas también podrían estar relacionados con el ataque del SARS-CoV-2. Hu y Wang (39), encontraron que los pacientes varones, ancianos y obesos y aquellos con alguna comorbilidad, especialmente con hipertensión, diabetes y ECV, tenían más probabilidades de convertirse en casos graves, pero la asociación entre hipertensión, diabetes, ECV y gravedad de COVID-19 se redujo con el aumento de la edad.

COVID-19 en niños

Aún no está claro por qué la epidemiología, las características clínicas y los resultados del COVID-19 son tan diferentes en los niños en comparación con los adultos. Las infecciones por SARS-COV-2 presente en niños son de alto riesgo en la población de pacientes seleccionada (40).

Estudios como el de Alshime et al. (41), indicaron que las infecciones respiratorias virales están asociadas con altos costos sociales para los niños. Además, los niños con infecciones asintomáticas por causadas por el virus SARS-COV-2 pueden ser una fuente de transmisión de COVID-19 a los padres y cuidadores. Los principales factores de riesgo notificados para los casos pediátricos de COVID-19 fueron el contacto cercano con un miembro de la familia positivo para el SARS-COV-2, un historial de viajes y / o vivir en áreas endémicas. Los niños con COVID-19 que requirieron atención en la UCI tenían varias comorbilidades, como malignidad. A medida que evolucionó la pandemia, se informaron múltiples casos de síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes que fueron relacionados de manera temporal con el COVID-19 (MIS-C). Una población única son los recién nacidos de madres afectadas por COVID-19, ya que existe una necesidad urgente de optimizar su manejo y resultado durante esta pandemia de rápida evolución. La identificación temprana de la infección por SARS-COV-2 en bebés y niños tiene importantes efectos directos de manejo en estos niños e implicaciones para la salud pública debido a los efectos sobre las medidas de control de la transmisión de enfermedades.

En general, la COVID-19 parece ser una enfermedad que puede ser menos grave en los niños que en los adultos. Alrededor del 90% de los niños suelen ser diagnosticados de manera asintomática, leve o moderada. Sin embargo, al rededor del 6,7% pueden llegar a ser graves, que por lo general se observa en pacientes menores de un año y en aquellos con una enfermedad subyacente (42).

Características clínicas de COVID-19 en niños

Los signos y síntomas se presentaron de forma variada, durante el curso de la enfermedad, en su mayoría los niños con COVID-19 experimentaron los siguientes

síntomas: fiebre (195/452, 43.1%), tos (196/452, 43.4%), dolor de garganta (92/452, 20.4%), taquicardia (76/452, 16.8%), rinorrea (74/452, 16.4%), congestión nasal (69/452, 15.3%), taquipnea / disnea (57/452, 12.6%), diarrea (30/452, 6.6%), vómitos (26/452, 5.8%), mialgias o fatiga (23/452, 5.1%), hipoxemia (8/452, 1.8%) y dolor torácico (2/452, 0.4%) (43).

Comorbilidades del COVID-19

Múltiples comorbilidades están asociadas con la progresión grave de la enfermedad de COVID-19. Las personas que tienen mayor riesgo de infección por COVID-19 son aquellas que cursan con condiciones médicas subyacentes no controladas, como diabetes; hipertensión; enfermedad pulmonar, hematológica, hepática y renal; pacientes con cáncer que reciben tratamiento quimioterapéutico; fumadores; receptores de trasplantes; y aquellos pacientes que toman esteroides de forma crónica. Además, los pacientes de edad avanzada, con enfermedad renal crónica y aquellos con cáncer no solo presentan el riesgo de contraer el virus, sino que existe un riesgo significativamente mayor de muerte entre estos grupos de pacientes (44).

Aunque estudios previos han establecido comorbilidades preexistentes como factores de riesgo significativos para la infección severa por SARS-CoV-2 en adultos, informes han indicado la posibilidad, aunque poco común de COVID-19 grave y potencialmente mortal en pacientes pediátricos, sin embargo, aún quedan preguntas sobre las comorbilidades infantiles y los resultados asociados de COVID-19 (45, 46).

2.3 Definición de términos básicos

Bronquiolitis: Es la inflamación de los bronquiolos, generalmente causada por una enfermedad viral aguda (47).

Citocinas: Las citocinas son un grupo de señalización celular de polipéptidos / glicoproteínas extracelulares de bajo peso molecular sintetizados por diferentes células inmunes, principalmente, por células T, neutrófilos y macrófagos, que son

responsables de promover y regular la respuesta inmunitaria (es decir, actividad, diferenciación, proliferación y producción de células y otras citocinas) (48).

Comorbilidades: se pueden definir como otras afecciones episódicas crónicas, como el asma (es decir, episodios agudos de signos y síntomas que pueden aparecer y desaparecer durante años) o afecciones progresivas crónicas, como las enfermedades cardiovasculares (49).

Enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2): es una glucoproteína integral de membrana de tipo 1 que es expresada y activa en la mayoría de los tejidos. Su principal función recae en la degradación de Ang II, lo cual da como resultado la formación de angiotensina 1-7 (Ang 1-7) que funciona como antagonista a las acciones de Ang II (50).

Neumonía: Es una infección aguda del parénquima pulmonar por uno o más patógenos coinfectantes, pero excluyendo la condición bien definida de bronquiolitis, cuya causa principal es casi siempre un agente viral (51).

Neutrofilia: se define como un recuento de neutrófilos en sangre más alto que el rango de referencia normal del recuento absoluto de neutrófilos (52).

Síndrome Inflamatorio Multisistémico en Niños (MIS-C): Estado hiperinflamatorio potencialmente mortal 4-6 semanas después de la infección con el COVID-19 primario (53).

Tormenta de citocinas: se considera a todos aquellos trastornos de desregulación inmunitaria que se caracterizan por síntomas constitucionales, inflamación sistémica y disfunción multiorgánica la cual puede conllevar a una insuficiencia multiorgánica si no es tratada adecuadamente (54).

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1. Formulación de hipótesis principal y derivadas

Al tratarse de un estudio de tipo descriptivo no se plantean hipótesis.

3.2. Variables y definición operacional

Variable 1

Comorbilidades: Enfermedades o condiciones que se asocian a la severidad de la progresión de la COVID-19.

Variable 2

COVID-19 severo: Se refiere a la enfermedad que progresa a tal sentido que hay la necesidad de admisión, asistencia respiratoria o cuidados intensivos en pacientes pediátricos.

Matriz de operacionalización de variables

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías	Medios de verificación
Variable 1: Comorbilidades	afecciones episódicas crónicas, como el asma (es decir, episodios agudos de signos y síntomas que pueden aparecer y desaparecer durante años) o afecciones progresivas crónicas, como las enfermedades cardiovasculares	Cuantitativa	Obesidad (grado 2-3), enfermedad respiratoria Crónica, diabetes, patología cardíaca, hematológica, Reumatológica, inmunológica, renal crónica, antecedente de Enfermedad oncológica, otras.	Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No 	Historia clínica
Variable 2: COVID-19 severo	Es la como la atención que requiere tratamiento en una unidad de cuidados intensivos o que involucró el uso	Cuantitativa	Signos clínicos de neumonía (tos o dificultad respiratoria + taquipnea y / o tiraje) +	Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No 	Historia clínica

	de ventilación mecánica invasiva o que resultó en la muerte.					
--	--	--	--	--	--	--

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Diseño metodológico

Se desarrollará un estudio de tipo descriptiva la cual refiere ser un estudio que está diseñado para describir la distribución de una o más variables, sin tener en cuenta ninguna hipótesis causal o de otro tipo, de corte transversal la cual implica la recopilación de información sobre la presencia o el nivel de una o más variables de interés, ya sea la exposición o el resultado como existen en una población definida en un momento determinado (55).

Se trata de un estudio retrospectivo observacional, este diseño se refiere al estudio donde se registra todo lo observado de hechos que ocurrieron en el pasado y el investigador no interviene en los hechos (56).

4.2 Diseño muestral

Población universo

En relación a la población universo estará conformada por todos aquellos usuarios que asisten al “Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja” 2020 – 2021.

Población de estudio

Para conformar la población se consideraran las historias clínicas de pacientes pediátricos que asistieron al “Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja” 2020 – 2021.

Criterios de elegibilidad

De inclusión

Pacientes entre 1 mes de vida a 17 años de edad.

Pacientes pediátricos con COVID-19 severo.

Pacientes pediátricos con comorbilidades como diabetes mellitus, obesidad, enfermedades sistémicas, entre otras.

De exclusión

Pacientes con COVID-19 asintomáticos o leve.

Historias clínicas con datos incompletos.

Tamaño de la muestra

Al no conocer el total de la población se empleará la siguiente fórmula:

$$n = \frac{Z^2 pq}{d^2}$$

Considerando que:

Z= nivel de confianza 95 %=1.96

p = proporción aproximada 5% = 0.5

q = proporción de la población de referencia (1 -p) 1-0.5 = 0.5

d = nivel de precisión absoluta= 0.05

$$n = \frac{Z^2 pq}{d^2} = \frac{0.96}{0.0025} = \mathbf{384}$$

Muestreo

En este estudio se realiza un muestreo probabilístico simple. La muestra está compuesta por las historias clínicas de pacientes pediátricos que cumplan con los siguientes criterios de selección:

4.3 Técnicas de recolección de datos

Para la recolección de datos se utiliza como técnica la observación y como instrumento se utilizará la ficha de registro como herramienta que permite la recolección de información de las historias clínicas.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

En primer lugar, se solicita autorización al “Instituto Nacional de Salud del Niño de San Borja” para acceder a la historia clínica y realizar el examen.

Las historias clínicas serán revisadas y seleccionadas en base a los criterios de selección de los cuales se extraerá la información requerida y se registrará en el formulario de recolección de datos (Anexo 3) el cual contendrá las variables de estudio para lograr los objetivos propuestos.

La información obtenida se traslada a una base de datos diseñada en el programa Excel y para el análisis estadístico se utiliza el programa estadístico SPSS, que nos permite obtener los resultados en forma de tablas y gráficos. Se realizan pruebas estadísticas descriptivas mediante el uso de frecuencias y porcentajes y una medida de tendencia central (media) para cumplir con los objetivos planteados.

4.1. Aspectos éticos

No se requiere consentimiento informado al momento de revisar las historias clínicas, sin embargo, la solicitud de aprobación la realiza la “Universidad de San Martín de Porres” a las autoridades del INSNSB para realizar el estudio y garantizar la confidencialidad. datos del paciente.

CRONOGRAMA

Fases	2021-2022											
	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov
Redacción del plan de investigación	X	X	X									
Aprobación del plan de investigación				X	X							
Recolección de datos						X	X					
Procesamiento y análisis de datos								X				
Elaboración del informe									X			
Correcciones del trabajo de investigación										X		
Aprobación del trabajo de investigación											X	
Publicación del artículo científico												X

PRESUPUESTO

El desarrollo de esta investigación se apoya en la disposición y adquisición de los siguientes recursos:

Concepto	Monto estimado (soles)
Material de oficina	500.00
Software	900.00
Servicio de Internet	200.00
Impresiones	500.00
Logística	200.00
Traslados	800.00
TOTAL	3100.00

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

Título de la investigación	Pregunta de investigación	Objetivos de la investigación	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
<p>COMORBILIDADES ASOCIADAS A COVID-19 SEVERO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO SAN BORJA 2020 – 2021</p>	<p>General: ¿Cuáles son las comorbilidades asociadas a COVID-19 severo en pacientes pediátricos Instituto Nacional de Salud del niño San Borja 2020 - 2021?</p> <p>Específicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Cuáles son las características individuales y socio-demográficas de los pacientes pediátricos con COVID-19 leve y severo? • ¿Cuáles son las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes pediátricos con COVID-19 leve y severo? • ¿Cuál es la comorbilidad más prevalente asociada al desarrollo de COVID-19 severo en pacientes pediátricos del INSNSB durante el periodo 2020-2021? • ¿Cuáles son las comorbilidades más prevalentes asociada al desarrollo de COVID-19 severo según el sexo en pacientes pediátricos del INSNSB durante el periodo 2020-2021? 	<p>Objetivo general Determinar las comorbilidades asociadas al desarrollo de COVID-19 severo en pacientes pediátricos del INSNSB durante el periodo 2020-2021.</p> <p>Objetivos específicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificar las características individuales y socio-demográficas de los pacientes pediátricos con COVID-19 leve y severo. • Identificar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes pediátricos con COVID-19 leve y severo. • Identificar la comorbilidad más prevalente asociada al desarrollo de COVID-19 severo en pacientes pediátricos del INSNSB durante el periodo 2020-2021. • Determinar las comorbilidades más prevalentes asociada al desarrollo de COVID-19 severo según el sexo en pacientes pediátricos del INSNSB durante el periodo 2020-2021. 	<p>Estudio observacional, descriptivo de corte transversal-retrospectivo.</p>	<p>Historias clínicas de pacientes pediátricos que asistieron al "Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja" 2020 – 2021.</p> <p>Se utilizará el programa estadístico SPSS, lo cual permitirá aplicar los test estadísticos descriptivos mediante el uso frecuencias y porcentajes, y medida de tendencia central (media) esto dará respuesta a los objetivos planteados.</p>	<p>La técnica de observación y como instrumento se utilizará la ficha de registro</p>

2. Instrumentos de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Datos del niño

Año de ingreso: _____

Edad: _____

Sexo: f _____ m _____

Gravedad de la infección aguda por covid-19: leve ___ moderada___ severa ___

Comorbilidades del niño

Obesidad: sí _____ no_____ en caso se ser sí indicar grado_____

Enfermedad respiratoria crónica: sí _____ no_____

Diabetes: en caso se ser si indicar tipo_____

Patología cardíaca: sí _____ no_____

Enfermedad hematológica: sí _____ no_____

Enfermedad reumatológica: sí _____ no_____

Enfermedad inmunológica: sí _____ no_____

Enfermedad renal crónica: sí _____ no_____

Enfermedad oncológica: sí _____ no_____ En caso se ser sí indicar cuál_____