



**República de Cuba
Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”
Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”**

COVID – 19 en población pediátrica cubana. Marzo 2020 – 2021

**Tesis presentada en opción al grado científico de
Doctor en Ciencias Médicas**

Dra. Lissette del Rosario López González, MSc

**La Habana
2025**



**República de Cuba
Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”
Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”**

**COVID – 19 en población pediátrica cubana.
Marzo 2020 – 2021**

**Tesis presentada en opción al grado científico de
Doctor en Ciencias Médicas**

Dra. Lissette del Rosario López González, MSc

Tutores: Dr. Pedro Más Bermejo, Dr. C.
Dra. Ileana Valdivia Álvarez, Dr. C.
Dra. Kenia Almenares Rodríguez, Dr. C

**La Habana
2025**

*"Nunca consideres el estudio como una obligación, sino como una oportunidad
para penetrar en el bello y maravilloso mundo del saber."*

Albert Einstein

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

- A mi tutor Dr.C Pedro Más Bermejo por conducirme y alentarme en esta investigación con sabiduría e infinita profesionalidad.
- A mi tutora Dr.C Ileana Valdivia Álvarez por impulsarme a realizar esta investigación brindándome ayuda permanente.
- A mi tutora Dr.C Kenia Almenares Rodríguez por su ayuda incalculable, sin ella imposible.
- Al Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri” por la paciencia, comprensión y enseñanzas brindadas. Ha sido un privilegio crecer en esa emblemática institución, un privilegio que atesoraré como un bien preciado.
- A mi hospital “Juan Manuel Márquez”, a mi Unidad de Cuidados Intensivos con sus valiosos íconos. Tanto que agradecer y decir de mis colegas, que literalmente no sé cómo hacerlo. A todos muchas gracias por hacer de mí una mejor profesional y por sobre todas las cosas, una mejor persona.
- A la DrC Luisa Iñiguez por sus enseñanzas y apoyo incondicional.
- A la Dra. Berta Lidia Castro especial agradecimiento por siempre confiar en mí, me inculcó de una manera muy especial el amor por lo que hacemos y cuidamos, porque sin dudas *“Nada es más importante que un niño”*.
- A toda mi familia por acompañarme en cada uno de mis empeños.

DEDICATORIA

DEDICATORIA

- Sin dudas, el primer e infinito pensamiento pertenece a mis padres. No están físicamente pero jamás han soltado mi mano, a ellos debo todo lo que soy.
- A mi hija Rocío, eres lo soñado.
- A mi esposo, sin ti definitivamente sería muy difícil el andar.
- A mis hermanos, son mi otra mitad.
- A mis hermanas Mosqueteras del 94, treinta años de graduadas y seguimos “todas para una”.
- A todos los que se entregaron en cuerpo y alma en esta batalla, en especial a la memoria de los que no pudieron terminar.
- A los niños, niñas y adolescentes, nos enseñaron a desafiar las adversidades y ser “valientes”.

SÍNTESIS

SÍNTESIS

La COVID-19 es la enfermedad infecciosa emergente más reciente declarada por la Organización Mundial de la Salud, la epidemia afectó la población pediátrica cubana. **Objetivos:** Caracterizar el comportamiento clínico epidemiológico de la COVID-19 en la población pediátrica cubana por etapas de la organización del enfrentamiento en el primer año de la epidemia. Determinar la asociación de los parámetros clínicos, humorales y radiológicos con la severidad de la enfermedad. **Metodología:** Se presenta una investigación en servicios y sistemas de salud de tipo operacional, de carácter nacional con mirada territorial; representada en dos etapas epidemiológicas, definidas por la organización en el enfrentamiento a la COVID-19. Diseño híbrido, se combinó un estudio transversal en pacientes confirmados con COVID-19 y un estudio anidado caso control en pacientes confirmados con reporte clínico moderado y severo de la enfermedad. **Resultados:** La enfermedad afectó más a los pacientes con edades de 15 a 18 años, ligero predominio del sexo femenino, pacientes sin comorbilidades y casos asintomáticos; baja frecuencia de casos graves sin reporte de fallecidos, más de la mitad de los pacientes se diagnosticaron con los primeros cinco días. En la segunda etapa del enfrentamiento se registró la mayor incidencia de casos confirmados. **Conclusiones:** La población pediátrica cubana fue contagiada por la epidemia de COVID-19, el menor porcentaje de los casos ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos. La presencia de comorbilidades, alteraciones humorales y radiológicas se relacionó con una mayor severidad de la infección.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

- OMS: Organización Mundial de la Salud
- CDC: Centers for Disease Control and Prevention
- SARS - CoV: Síndrome Respiratorio Agudo Severo
- SARS-CoV-2: Síndrome Respiratorio Agudo Grave del Coronavirus 2
- COVID -19: Nuevo Coronavirus 2019
- Minsap: Ministerio de Salud Pública
- CoV: Coronavirus
- VRS: Virus respiratorio sincitial
- SIMS: Síndrome Inflamatorio Multisistémico
- ACE2: Enzima convertidora de la angiotensina
- OPS: Organización Panamericana de la Salud
- IRA: Infección respiratoria aguda
- PAMI: Programa de Atención Materno Infantil
- ONEI: Oficina Nacional de Estadísticas e Información
- DRMES: Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de la Salud
- IC: Intervalo de confianza
- TR PCR: Reacción en Cadena a la Polimerasa en tiempo real
- TEP: Triángulo de evaluación pediátrica
- INL: Índice neutrófilo linfocito
- UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos
- SDRA: Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo
- Ct: Umbral del ciclo
- FIS: Fecha de inicio de los síntomas

- FD: Fecha de diagnóstico
- IL-6: Interleukina -6
- LDH: Lactato deshidrogenasa

ÍNDICE

ÍNDICE

CONTENIDOS			
INTRODUCCIÓN		1	
	Justificación de la investigación	6	
	Hipótesis	7	
	Interrogante científica	7	
	Objetivos	7	
	Novedades científicas y aportes	8	
CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO		11	
1.1	Coronavirus	12	
1.2	Situación mundial, regional de la Pandemia de COVID- 19 en edades pediátricas	17	
1.3	Epidemia de COVID – 19 en población pediátrica cubana	21	
	1.3.1	Políticas y estrategias sanitarias en respuesta a la Pandemia de COVID-19 en edades pediátricas en Cuba	25
	1.3.2	Programa Materno Infantil en el control de la epidemia de COVID-19 en Cuba.	27
CAPÍTULO II. DISEÑO METODOLÓGICO		29	
2.1	Diseño general de la investigación	30	
2.2	Contexto	31	
2.3	Universo y muestra de estudio	31	
2.4	Definición de términos	32	
2.5	Operacionalización de variables	34	

2.6	Técnica y procedimientos para la recolección y análisis de la información	39
2.7	Limitaciones del estudio	42
2.8	Control del sesgo	42
2.9	Aspectos éticos	43
CAPITULO III. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS		44
3.1	Comportamiento clínico epidemiológico de la COVID-19 en población pediátrica cubana por etapas de la organización del enfrentamiento en el primer año de la epidemia	46
3.2	Asociación de los parámetros clínicos, humorales y radiológicos con la severidad de la enfermedad	57
CAPITULO IV. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS		65
4.1	Comportamiento clínico epidemiológico de la COVID-19 en población pediátrica cubana por etapas de la organización del enfrentamiento en el primer año de la epidemia	66
4.2	Asociación de los parámetros clínicos, humorales y radiológicos con la severidad de la enfermedad	72
CONCLUSIONES		81
RECOMENDACIONES		83
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS		
ANEXOS		

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

Un inusual número de pacientes fue reportado con neumonía de origen desconocido incluyendo siete casos graves a finales de diciembre de 2019, en una de las provincias más pobladas de China; Hubei, en Wuhan por la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de dicha ciudad. Como dato de interés epidemiológico destacaba que los pacientes infectados el mes previo de iniciar los síntomas, habían visitado o trabajaban en el mercado de Huanan en Wuhan donde se expendían alimentos como mariscos, pescados y animales exóticos vivos.¹⁻⁴ Holmes y coautores⁵ publicaron en la Revista Cell un estudio donde se demostró la relación epidemiológica de los primeros casos confirmados y con el citado mercado de la localidad.

El 31 de diciembre de 2019 fue notificado a la Organización Mundial de la Salud (OMS) por las autoridades sanitarias de China la situación epidemiológica. El Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y los CDC locales organizaron un programa intensivo de investigación de brotes e implementaron con inmediatez medidas sanitarias de contención entre las provincias y con los países fronterizos a China. La disponibilidad de información epidemiológica facilitó el inicio de las investigaciones.⁶⁻⁷

El 7 de enero de 2020, luego de descartar mediante pruebas específicas SARS-CoV, MERS-CoV, influenza, influenza aviar y otras infecciones respiratorias virales o bacterianas comunes, las autoridades chinas informaron que se aísla por primera vez el patógeno causal de esta nueva enfermedad diagnosticada en 27 casos reportados a finales de diciembre. Inicialmente fue denominado como virus de Wuhan. Posteriormente, en febrero de 2020, el equipo dirigido por la profesora Shi Zhengli logró la secuenciación genética completa de este nuevo virus en el Instituto de Virología de Wuhan.⁸

El virus aislado de muestras biológicas se identificó como del género *β-coronavirus* del grupo 2B el cual compartía un 79.5% de la secuencia genética con el coronavirus causal de Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS CoV), surgió así el Síndrome Respiratorio Agudo Grave del

Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) por lo que en el mes de febrero es renombrando como 2019-nCoV (2019 novel coronavirus). COVID-19 es el acrónimo oficial de la enfermedad ocasionada por el SARS-CoV-2.⁹⁻¹¹

El reporte de casos se expandió rápidamente hacia otros países de Asia y de manera progresiva a otros continentes como Europa y América.¹²⁻¹⁵ El primer reporte de caso en el continente americano, se informó el 19 de enero 2020 en el estado de Washington, en Estados Unidos; el paciente tenía antecedentes de un viaje de visita familiar a Wuhan, China.¹⁶ La propagación de la infección por SARS-CoV-2 fue creciente lo cual alertó a los sistemas de salud. El director general de la Organización Mundial de la Salud (OMS) doctor Tedros Adhanom Ghebreyesus el 30 enero de 2020 declaró la emergencia de salud pública internacional, por tal motivo fueron adoptadas por distintos sistemas de salud medidas preventivas y de contingencia.¹⁷⁻¹⁹

El 11 de marzo de 2020, la organización rectora de la salud mundial, teniendo en cuenta la elevada dispersión, declaró la COVID-19 como pandemia. En marzo de 2020 la enfermedad había aumentado en 13 veces fuera de China. Su extensión simultánea sobrepasaba la centena de países, solo 81 países no reportaban casos.²⁰⁻²¹ Para esa fecha, el virus SARS-CoV-2 se había propagado a Italia y España, semanas después traspasó fronteras a Francia, Alemania y Reino Unido.²²⁻²³ En abril del propio 2020, Estados Unidos se convirtió en el país con mayor número de pacientes infectados y fallecidos a nivel mundial, posteriormente la morbilidad y mortalidad se incrementó considerablemente en los países de la región.²⁴⁻²⁵

El 11 de marzo de 2020 Cuba reportó los tres primeros pacientes confirmados de infección por SARS-CoV-2, tres casos importados de Italia, los cuales fueron ingresados en el Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri” como se estableció en el Protocolo Nacional de Enfrentamiento a la COVID -19.²⁶⁻²⁷

La COVID-19 inicialmente fue descrita en adultos como una enfermedad respiratoria leve, la cual podía evolucionar a una neumonía intersticial, un síndrome de dificultad respiratoria aguda e

insuficiencia orgánica múltiple en el 10 a 15% de los adultos.²⁸⁻³⁰ Autores afirman que el espectro clínico de la misma ha transitado desde la ausencia de síntomas o sintomatología leve, hasta una enfermedad respiratoria aguda asociada a complicaciones severas o fatales.³¹⁻³³

En la población pediátrica el curso de la enfermedad se comportó de forma leve en comparación con los adultos. Desde la declaración de pandemia siempre fue evidente la menor gravedad en pacientes en edades pediátricas.³⁴ No obstante, un pequeño porcentaje de casos, cursó con afectación multisistémica y tórpida evolución.³⁵⁻³⁸

China confirmó los primeros pacientes pediátricos enfermos. En el mes de enero de 2020, en Wuhan se reportó uno de los primeros pacientes pediátricos confirmados de la enfermedad, un niño previamente sano de tres años admitido en la Unidad de Cuidados Intensivos que recibió tratamiento con inmunoglobulinas y fue egresado a los 13 días de hospitalización.³⁹ Dong y coautores⁴⁰ publicaron un estudio que incluyó 2 143 pacientes con COVID-19 reportados por el CDC de China, en el periodo comprendido del 16 de enero al 8 de febrero de 2020; en el citado estudio los autores concluyeron que los niños de todas las edades son susceptibles a enfermar, no encontrando diferencias significativas en cuanto al sexo. La investigación demostró la presentación clínica leve de la enfermedad en edades pediátricas, así como fuertes evidencias en los mecanismos de transmisión de humano a humano.

Series de casos internacionales muestran que los niños y adolescentes representaron menos del 2% de los casos confirmados de COVID-19, con tasas de hospitalización de 0,6% a 20% y mortalidad de 0% a 4% significativamente más bajas que los adultos.^{40, 41} Otros reportes indicaron que la población pediátrica representó alrededor del 4% de los casos totales, con una letalidad menor al 0,1%, con variaciones en relación de las cepas circulantes, así como los ingresos per cápita de cada territorio. Los países con ingresos medianos y bajos presentaron una mayor carga de morbilidad, menos personal médico y de enfermería por 1 000 habitantes, así como menor capacidad de camas hospitalarias.⁴²

En Cuba el primer caso en edad pediátrica se confirmó en la provincia de Granma el 21 de marzo de 2020, paciente de un año procedente de España con genio epidemiológico el cual fue captado mediante la pesquisa. El 26 de marzo de 2020 se diagnosticó el primer caso pediátrico autóctono positivo a la COVID -19. ^{43,44}

La incidencia y espectro clínico de la COVID-19 en edades pediátricas en el país, transitó en paralelo con las variantes circulantes en las diferentes etapas de la enfermedad y tuvo un comportamiento variable según los contextos geográficos. ^{45,46}

En enero de 2020 se diseñó en Cuba el Plan para la Prevención y Control del Nuevo Coronavirus, el mismo involucró los Organismos de la Administración Central del Estado, el sector no estatal y la población en general; contextualizado a las condiciones reales de cada territorio. El protocolo cubano se distinguió por su intersectorialidad, multidisciplinariedad, su carácter dialéctico y por ser esencialmente preventivo. ⁴⁷

La COVID-19 impuso el reto de identificar, tratar, curar y rehabilitar en tiempo real. El aprendizaje basado en pruebas científicas trazó el camino del saber y del saber hacer, la premisa de adelantar los tiempos constituyó la principal línea de trabajo. La vigilancia epidemiológica y las estrategias tomadas fortalecieron el protocolo cubano. La inmunidad de rebaño nunca fue la opción en Cuba, el sistema de salud accesible y universal se centró en evitar que la población enfermara, si enfermaba que no agravara y si agravara que no falleciera.

El ministro de Salud Pública DrC José Ángel Portal Miranda, apuntó que el escenario de enfrentamiento a la COVID-19 en el país fue muy complejo, con crecientes demandas asistenciales y subrayó el papel de la ciencia al inscribir a Cuba en el reducido grupo de naciones que lograron desarrollar proyectos de vacunas contra el SARS-CoV-2. ⁴⁸⁻⁴⁹

El 5 de mayo del 2023 la OMS acogió la recomendación del Comité de Emergencias y declaró el fin de la emergencia internacional por la COVID-19. El director general doctor Tedros Adhanom Ghebreyesus advirtió “no significa que la COVID-19 haya dejado de ser una amenaza para la salud

mundial, sigue siendo una prioridad de la salud pública mundial; la enfermedad no ha terminado, el riesgo continúa por lo que los países y sus sistemas sanitarios no pueden bajar la guardia”.⁵⁰

Una enfermedad infecciosa emergente es aquella que ha aparecido en una población por primera vez o en nuevas zonas donde no existían o, aquellas que incrementan su gravedad que se convierten en epidemias o se hacen nuevos sus tipos de transmisión, las que, por su carácter infeccioso las convierten en una amenaza por su dificultad para combatirlas. La COVID-19 fue sin dudas la más reciente enfermedad infecciosa emergente declarada por la OMS.⁵¹⁻⁵²

A pesar del alto volumen de información generada en poco tiempo, la COVID-19 continúa siendo una enfermedad nueva con muchos aspectos aún por dilucidar; caracterizada por su alta prevalencia, transmisibilidad, letalidad y costo por lo cual constituye un reto permanente para los sistemas sanitarios.^{1,18, 53,54}

Las diferencias del comportamiento de la enfermedad en cuanto a incidencia, severidad, mortalidad y variante circulante; permitió establecer en el primer año dos momentos epidemiológicos en el país, cada uno de ellos con patrones clínicos diferentes. Las evidencias recopiladas fueron de suma importancia en la actualización de los protocolos de actuación del país, así como en la continua preparación científica y asistencial.

Actualmente continúa siendo un reto la diferenciación de las características clínicas, epidemiológicas, humorales e imagenológicas de la COVID-19 y su asociación con la severidad, en el paciente pediátrico. Por tal motivo a los médicos corresponde continuar investigando para dar respuesta a las infinitas interrogantes que acompañan esta nueva enfermedad matizada aún por lo desconocido.

Justificación de la investigación

El desafío sanitario que provocó la epidemia de la COVID-19 en Cuba es un hecho sin precedentes en la historia de la salud pública. La COVID-19 constituye la enfermedad infecciosa más

recientemente declarada por la OMS como emergencia de salud pública internacional y en condición pandémica.

La población pediátrica cubana no escapó al impacto de la COVID-19. Las características de esta novel enfermedad en niñas, niños y adolescentes, necesitan ser documentadas científicamente.

Conocer el comportamiento de la epidemia en el escenario cubano teniendo en cuenta las etapas epidemiológicas, constituirá una herramienta de incalculable valor. Estudiar la relación existente entre las manifestaciones clínicas, biomarcadores humorales y radiográficos con la severidad, permitirá actuar oportunamente, graduar el riesgo de los pacientes y controlar activamente la gravedad de la enfermedad.

Compilar evidencias y lecciones aprendidas sobre diagnóstico y manejo de la COVID-19, contribuirá a robustecer las competencias técnicas y garantizar un mejor desempeño profesional en el enfrentamiento a próximas epidemias.

Hipótesis

La epidemia de COVID-19 afectó la población pediátrica cubana, requiriendo en menor medida ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos. La severidad de la infección estuvo influenciada por la presencia de comorbilidades, alteraciones humorales y radiológicas.

Interrogante científica

¿Cuál fue el comportamiento clínico epidemiológico y la severidad de la COVID-19 en la población pediátrica cubana en el primer año de la epidemia?

Objetivos

- Caracterizar el comportamiento clínico epidemiológico de la COVID-19 en la población pediátrica cubana por etapas de la organización del enfrentamiento en el primer año de la epidemia.
- Determinar la asociación de los parámetros clínicos, humorales y radiológicos con la severidad de la enfermedad.

Novedad científica y aportes

Actualidad

La COVID-19 es un problema de salud establecido, cuya emergencia sanitaria mundial fue levantada por la OMS en mayo del 2023, tras el asesoramiento ofrecido por el Comité de Emergencias. La infección por SARS-CoV-2 sigue significando una amenaza para la salud materna infantil teniendo en cuenta la importancia de los primeros mil días de la vida, los cuales se inician en el instante de la concepción y se traducen en sobrevivir y prosperar.

La prolongada crisis de COVID-19 exacerbó las vulnerabilidades preexistentes. Continuar la mirada personalizada a los grupos vulnerables y reforzar la vigilancia es una prioridad que no caduca. La investigación servirá de instrumento para garantizar que el personal de salud esté empoderado del saber para una próxima pandemia. La gestión a largo plazo de la enfermedad por COVID-19 se nutre de las investigaciones en el tema. El aprendizaje continuado sobre la COVID-19 permitirá adelantarnos a los tiempos, dar respuestas a las crisis sanitarias con mayor eficacia y elevar nuestra capacidad innovadora.

Novedad

La investigación constituye el primer estudio de alcance nacional en pacientes pediátricos cubanos confirmados de COVID-19, donde es caracterizado el comportamiento clínico epidemiológico y la severidad de infección, teniendo en cuenta las etapas de organización del enfrentamiento en el primer año de la epidemia en Cuba.

Se empleó la metodología de obtención de la información en tiempo real, mediante el uso de los registros digitales emitidos diariamente por el Ministerio de Salud Pública (Minsap) y la triangulación de los mismos con los datos obtenidos de las fichas médicas confeccionadas en base a los expedientes clínicos.

Aportes científicos

El potencial pandémico exhibido por el virus SARS-CoV-2 a nivel mundial lo colocó en el centro del interés científico y de la agenda social a nivel global. La probabilidad de que la fase más crítica de la pandemia haya sido superada es elevada; no obstante, la aparición de una nueva variante más agresiva o una variante que eluda significativamente la inmunidad actual, es posible.

La vigilancia epidemiológica, la prevención y el control, son pilares fundamentales en el diseño de estrategias basadas en prevención; imprescindibles en el enfrentamiento de actuales y futuras epidemias. Continuar desarrollando tecnologías, investigaciones científicas y preparación profesional sobre la base de lecciones aprendidas, es de vital importancia para el sistema nacional de salud.

Aportes docentes

Teniendo en cuenta la falta de datos históricos de la enfermedad, declarada por la OMS como emergencia sanitaria internacional, los resultados arrojados en la investigación aportan conocimientos que contribuyen a enriquecer la formación de docentes e investigadores.

En el contexto cubano, se adquirió experiencia en la implementación de un protocolo de actuación autóctono, el cual podrá integrarse en los contenidos de formación de estudiantes de pregrado y posgrado de las carreras de Ciencias Médicas.

Aporte económico

La COVID-19 ha tenido un impacto negativo de gran magnitud tanto desde el punto de vista de la salud humana como desde la economía, en la cual se registró una contracción económica mundial.

Los resultados de esta investigación ofrecen herramientas técnicas que permitirán detectar oportunamente la severidad de la enfermedad, disminuir costos relacionados con las hospitalizaciones como el empleo de insumos médicos y recursos humanos empleados en la asistencia médica.

Aporte social

El escenario epidemiológico implantado por la epidemia tuvo un impacto desfavorable en todas las esferas de la vida, con énfasis en las interrelaciones sociales, agravamiento de discapacidades y retardo en el desarrollo psicomotor durante la primera infancia.

El conocimiento sobre la enfermedad y la importancia de la prevención en el enfrentamiento a las epidemias, dotará a los profesionales de recursos técnicos para promover y promocionar salud en la familia cubana.

CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO

CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO

En el presente capítulo se expone las características de los coronavirus (CoV) y su evolución. Se realiza una valoración sobre la situación mundial, regional y en Cuba de la pandemia por la COVID-19 en edades pediátricas.

1.1 Coronavirus

Los virus han acompañado al hombre a través de toda su historia, lo cual ha provocado infecciones que generan muerte y temor en poblaciones completas. La palabra virus proviene del latín *virus* que significa toxina, los mismos son considerados los agentes infecciosos más pequeños (varían de 20 a 300 μm de diámetro aproximadamente) y solo contienen un tipo de ácido nucleico (ARN o ADN) como genoma. Los virus son partículas inertes que adquieren vitalidad y se reproducen cuando entran a una célula de un huésped susceptible.⁵⁵

Los coronavirus son una gran familia de virus de ARN zoonóticos identificados por primera vez en 1930.⁵⁶ Se caracterizan por ser monocatenarios y envueltos, despliegan un tamaño que oscila entre los 27 y 32 kb, por lo que son considerados como los virus ARN con genoma de mayor tamaño. Tienen una sola cadena de ARN y replican dentro del citoplasma de las células del huésped. Se denominan CoV debido a la apariencia de corona de las proyecciones de la superficie.⁵⁷

Los científicos británicos Tyrell y Bynoe virólogos de la Unidad de Investigación del Resfriado Común en Inglaterra, publicaron en 1965 en la revista *British Medical Journal*, un artículo sobre el descubrimiento e identificación de un nuevo virus aislado en vías respiratorias de un infante con resfriado común; el mismo inicialmente fue nombrado B814. El virus no estaba relacionado con ningún otro virus humano conocido hasta ese entonces y tenía la distinción de ser sensible al éter.

Se conocen cuatro tipos de coronavirus endémicos del hombre: *HCoV-229E*, *HCoV-OC43*, *HCoV-NL63* y *HCoV-HKU*. El primer CoV humano aislado durante un estudio sobre enfermedades respiratorias realizado en estudiantes de medicina en la Universidad de Chicago fue el *HCoV-229E*.⁵⁷ Los citados CoV endémicos del hombre son causa de enfermedades respiratorias altas e infecciones entéricas leves de curso limitado, principalmente los *HCoV-229E* y *HCoV-OC43*. El panorama epidemiológico cambió situando los CoV en la cúspide de atención y seguimiento. Otros dos CoV humano, el *SARS-CoV* y *MERS-CoV*, causan el Síndrome Respiratorio Agudo con altas tasas de mortalidad.⁵⁸ El *HCoV-NL63* tras la emergencia del *SARS-CoV*, se asoció con la aparición de enfermedad inflamatoria grave similar a la enfermedad de Kawasaki.^{55,58}

Es ciencia constituida que la posesión de un alto grado de mutación genética es una característica de los CoV, los mismos pueden mutar y recombinarse rápidamente lo que conduce a nuevos CoV que pueden propagarse de los animales a los humanos.^{57,59} La secuenciación completa del genoma y el análisis filogénico permitió clasificar el nuevo coronavirus responsable de la enfermedad que se diseminaba en China, el *SARS-CoV-2*.⁶⁰

El *SARS-CoV-2* es un *Betacoronavirus* (agente viral zoonótico) junto al *SARS-CoV* (aislado en 2002) y *MERS-CoV* (aislado en 2012), con quienes comparte similitudes en su genoma, biología y clínica, cuyo origen no está claramente dilucidado. El *SARS-CoV-2* es un virus cuyo genoma está formado por una única cadena de ácido ribonucleico (ARN), pertenece al orden *Nidovirales*, familia *Coronaviridae*, subfamilia *Orthocoronavirinae*, su envoltura está provista de la típica glicoproteína superficial S, que da al virus su característica apariencia de corona. El mismo se ha asociado a una mutación a partir de coronavirus provenientes de murciélagos o de pangolines que se transmitieron a seres humanos. Su vía de diseminación entre humanos es por gotículas o aerosoles, así como por contacto de mucosas con partículas en superficies a través de las manos. La posibilidad de transmisión se inicia desde el periodo de incubación incluso por personas sin expresión clínica de la enfermedad.⁶⁰⁻⁶²

Jasper Fuk-Woo Chan y coautores ⁶³ reportaron la primera evidencia de transmisión entre humanos al publicar la historia de exposición en una familia de seis miembros. Dichas observaciones han sido replicadas en innumerables investigaciones. La infección por SARS-CoV-2 en la población pediátrica en cuanto a mecanismos de transmisión se comporta de igual manera que lo reportado en adultos. ^{64,65}

La implementación de las estrictas medidas de salud pública e intervenciones intersectoriales encaminadas a evitar la transmisión del SARS-CoV-2 se han considerado oportunas y eficaces, las mismas tuvieron el valor agregado de dar lugar a una disminución de las infecciones transmitidas por vía aérea especialmente influenza y el *virus respiratorio sincitial* (VRS), tanto en adultos como en niños. ⁶⁶ Se ha teorizado que las estrategias de salud pública implementadas en la población general para combatir la enfermedad por el nuevo coronavirus, como el distanciamiento social, el confinamiento y las medidas de higiene podrían haber reducido también la incidencia de otras infecciones, especialmente en niños. ⁶⁷

La OMS anunció el nombre oficial de la enfermedad que está causando el nuevo coronavirus 2019. En el nombre abreviado, “CO” corresponde a “corona”, “VI” a “virus” y “D” a “*disease*” (“enfermedad”). Inicialmente la forma de referirse a esta enfermedad era “nuevo coronavirus 2019” o “2019-nCoV”. La COVID-19 es la enfermedad causada por SARS-CoV-2. ⁶⁸

La pandemia ha inspirado un nuevo interés en los fundamentos de las patologías asociadas a la infección. Se postula que existen dos subconjuntos patológicos diferentes pero que se superponen. El primero de ellos desencadenado por el virus, el segundo originado por la propia respuesta inflamatoria del virus. Los efectos proinflamatorios del SARS-CoV-2 son una fuente de preocupación ya que interviene en la presencia de complicaciones y de casos severos de COVID-19. ^{69,70}

La infección por SARS-CoV-2 en la edad pediátrica tiene una presentación heterogénea por lo general asintomática y evoluciona con un pronóstico favorable, aunque pueden aparecer

alteraciones en los distintos sistemas causando cuadros severos e igualmente la misma puede asociarse a manifestaciones clínicas que puede prolongarse en el tiempo. Las manifestaciones sistémicas severas de la enfermedad, se relacionan con la gravedad de la respuesta inflamatoria y la liberación sistémica de mediadores proinflamatorios denominado como “tormenta de citocinas”. La hipercitocinemia mantenida, desencadena eventos sistémicos, en los que pudieran estar implicados fenómenos microangiopáticos con tendencia a los eventos procoagulantes, y disfunción endotelial, que eventualmente conducen a insuficiencia respiratoria y disfunción de múltiples órganos .⁶⁹⁻⁷¹

Los pacientes pediátricos infectados, tienen un perfil inmunitario caracterizado por una mayor cantidad de células T y un bajo nivel de factores inflamatorios, lo que podría justificar los cuadros clínicos más leves en la mayoría de los casos. ⁷²

En abril del año 2020 países como el Reino Unido, España y Estados Unidos, alertaron sobre el incremento de casos graves y mortalidad en edades pediátricas. El nuevo síndrome asociado a la infección por SARS-CoV-2 en niños, niñas y adolescentes se denominó “Síndrome Inflamatorio Multisistémico en niños” (SIMS). Las manifestaciones clínicas de esta entidad son similares a la enfermedad de Kawasaki y al síndrome de shock tóxico en el que se puede ver compromiso de dos o más órganos, enfermedad severa que requiere hospitalización en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP). La información disponible sobre la frecuencia y el curso clínico del SIMS en un inicio limitada, acapara actualmente la mirada de la comunidad médica .⁷³⁻⁷⁵

La expresión clínica y epidemiológica tanto en adultos como en población pediátrica ha evolucionado según las variantes del virus.⁷⁶⁻⁷⁸ Pérez Abeledo y coautores ⁷⁹ calificó las variantes del SARS-CoV-2 como una historia aún inconclusa. Las mutaciones en el genoma del SARS-CoV-2 pueden afectar al gen que codifica el antígeno Spike(S) el cual interactúa con el receptor específico de la célula del huésped, seleccionando así variantes mutantes con cambios en su capacidad infectiva, potencial patogénico y resistencia a anticuerpos neutralizantes.

Al virus del SARS-CoV-2 se le ha atribuido una alta tasa de mutación lo cual se asocia con la rápida aparición de las nuevas variantes virales. Flores Vega y coautores ⁸⁰ aseguran que se han documentado varias mutaciones en el dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína de pico viral lo cual aumenta la interacción entre el virus y su receptor celular, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2).

Desde el inicio de la pandemia la OMS ha designado múltiples variables de interés y variables de preocupación en función de su potencial para propagarse, sustituir variables anteriores y provocar oleadas de infecciones con incremento de la circulación. Desde su aparición, la variante Ómicron representa la variante preocupante más divergente hasta la fecha, su continua evolución en los planos genéticos y antigénicos dan lugar a una gama cada vez mayor de sublinajes los cuales se caracterizan por evadir la respuesta inmune presente en la población e infectar las vías respiratorias superiores. La Organización Mundial y Panamericana de la Salud (OPS) evalúan periódicamente los nuevos sublinajes de Ómicron. ⁸¹

Los logros científicos alcanzados desde el inicio de la pandemia son notables. Sin embargo, el conocimiento sobre las características moleculares y patogénicas del virus, su potencial zoonótico y su impacto en términos de salud a largo plazo, aún son relativamente limitados. ⁸²

Las variantes del virus detectadas por la secuenciación genómica han planteado importantes desafíos en cuanto a la respuesta inmune y protección inducida por vacuna. ^{83,84} La OPS alienta a los países de la región a seguir recolectando muestras representativas para la secuenciación y mantener una vigilancia genómica adecuada del SARS-CoV-2. ⁸⁵

González y coautores ⁸⁶ realizaron una investigación que abordó datos epidemiológicos de la COVID-19 en los niños, mecanismos de transmisión del virus y factores de riesgo para desarrollar la COVID-19 donde correlacionaron la evidencia y la calidad de la misma. En el mencionado estudio, los autores concluyeron como evidencia moderada, que la seroprevalencia de contacto con el virus SARS-CoV-2 en la población pediátrica es del 1,56% mientras que en todos los grupos

de edad a nivel mundial la seroprevalencia de contacto con el virus SARS-CoV-2 es del 5,3%. Otros estudios enmarcan la incidencia de la enfermedad clínica en la población infantil en el 0,8-2,1% de la incidencia general, siendo la tasa de mortalidad en la población pediátrica a nivel mundial menor del 0,08%. ⁸⁷

La investigación sobre la pandemia de COVID-19 por su rápida propagación e inusual evolución, demandó en sus inicios emergentes estudios ante lo desconocido lo cual originó publicaciones con limitaciones científicas e infodemia. En la actualidad la información muestra gran alcance por su calidad y colaboración multicéntrica. ⁸⁸⁻⁹⁰

1.2 Situación mundial, regional de la pandemia de COVID-19 en edades pediátricas

La pandemia de coronavirus es la mayor crisis de salud pública que el mundo aún enfrenta, si bien la emergencia sanitaria ha sido levantada, las secuelas comprometen la convalecencia y recuperación de los pacientes independientemente de la edad. Desde los primeros reportes de casos hasta las notificaciones más recientes muestran que el mayor porcentaje de los casos infectados corresponde a la población adulta. ^{20,91-94}

En el orden asistencial a nivel mundial la dimensión de la pandemia afectó la organización de la pediatría tanto comunitaria como hospitalaria. Las lecciones aprendidas son efectivas para actualizar estrategias y recomendaciones actualizables basadas en el conocimiento científico imprescindibles en el enfrentamiento de venideras epidemias. La pediatría interna hospitalaria, por su visión integral de la asistencia del niño hospitalizado, tiene un papel principal en el nuevo modelo de hospital que surgirá de los cambios latentes que esta crisis ha catalizado. ⁹⁵⁻⁹⁷

Con cierre en la primera semana de agosto de 2023, a nivel mundial se habían contabilizado 768 983 095 casos confirmados y aproximadamente siete millones de muertes debidas a la pandemia. En términos de casos infectados, China ha confirmado hasta la citada fecha en torno a los 503.300 casos de COVID-19. Francia, España, Rusia, el Reino Unido, Italia y Alemania son los países

Europeos que muestran mayores tasas de casos infectados. Estados Unidos ostenta las cifras de positivos confirmados más elevadas a nivel mundial, con alrededor de 107,6 millones y exhibe los mayores reportes de mortalidad al aproximarse a los 1,2 millón de decesos. Hasta la citada fecha en América Latina se han diagnosticado 193 209 590 casos y 2 958 859 fallecidos. ⁹⁸⁻¹⁰⁰

La expansión de la pandemia en el continente africano ha sido extremadamente limitada, según reportes oficiales, al igual que la mortalidad. Algunos argumentan que se debe a la juventud de la población, a inmunidades previas o incluso a la genética. El continente africano acumula algo más de 11 millones de contagios y aproximadamente 252.000 víctimas mortales, según las cifras reportadas; registros que distan de los publicados en otras regiones del mundo, que cuentan a sus fallecidos por millones. Se han realizado varias investigaciones alrededor de la seroprevalencia frente al virus entre la población de varios países africanos, las cifras más recientes de la OMS concluyen, que más de dos tercios del continente tenían anticuerpos contra el SARS-CoV-2. ¹⁰¹

La evidencia observacional y experimental disponible aborda en mayor medida lo referente a población adulta, por lo que amerita incrementar el número de investigaciones pediátricas que den respuesta a interrogantes aún no evidenciadas. ^{12, 20, 58, 64,86}

La incidencia general de COVID-19 y la mortalidad en la población infantil fueron coherentes con las estimaciones mundiales. La incidencia de la enfermedad se modificó en paralelo a las olas, aparición de variantes, así como entre las diferentes regiones y países dependiendo de las políticas de salud y medidas de mitigación implementadas. ^{42, 47,78}

La investigación sobre la población infantil caribeña y la pandemia de COVID-19 realizada por la OPS incluyó 15 países o territorios de la región, la misma arrojó que las medidas de cuarentena y aislamiento fueron sólidas igual que las estrategias de vigilancia. El mayor número de casos pediátricos diagnosticados correspondió a las islas más pobladas. Los países de ingresos económicos medianos altos y medianos bajos presentaron una mayor carga de morbilidad, menos personal médico y de enfermería por 1 000 habitantes, menor capacidad de camas y menor

cobertura de vacunación. Los casos de niños, niñas y adolescentes oscilaron entre 0,60% y 16,9%, en comparación con una tasa general de casos de 20,2% en el 2021.¹⁰²

Una serie de 149 760 casos confirmados de COVID-19 en Estados Unidos, mostró que solo el 1,7 % (2572) correspondía a menores de 18 años. La tasa más baja de nuevos ingresos hospitalarios se sigue registrando entre los niños y los adolescentes. Si bien los datos clínicos están disponibles en un bajo porcentaje, entre aquellos con información disponible, el 73% de los pacientes pediátricos tuvieron síntomas de fiebre, tos o disnea. El 5,7% de todos los pacientes pediátricos fueron hospitalizados y se informaron tres muertes entre los casos pediátricos incluidos en este análisis. A su vez otra serie de China con más de 2000 casos mostró que la mayoría de los casos de COVID-19 en niños no son graves registrando 51% de casos leves y un 38,7% de moderados.

40, 103

Un elevado porcentaje de los pacientes que padecen COVID-19 refieren, tras la recuperación de la fase aguda de la enfermedad, manifestaciones clínicas tanto subjetivas como objetivas que se prolongan más allá de tres semanas e incluso de tres meses del cuadro clínico original. No existe todavía una nomenclatura consensuada para referirse a este cuadro, pero quizá la más usada es síndrome post COVID. El síndrome post COVID parece particularmente frecuente y grave en aquellos adultos que han precisado ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos y tiene un comportamiento peculiar en un grupo muy reducido de niños. Según estudio publicado al respecto, del 20 al 90% de los pacientes que han sufrido COVID-19 presentan síntomas semanas o meses después del diagnóstico de la infección. Las cifras pueden ser superiores si el seguimiento se hace a pacientes que requirieron hospitalización y, por tanto, con más gravedad de síntomas iniciales.

¹⁰⁴ Una serie italiana de pacientes egresados reporta solo un 13% de asintomáticos a los 60 días del inicio de la enfermedad. ¹⁰⁵ En otra serie americana, el 19% de los pacientes empeora los síntomas previos o tienen manifestaciones nuevas. ¹⁰⁶ De igual modo, en una serie británica los

autores refieren fatiga hasta en el 72% de los pacientes que necesitaron UCI, dificultad respiratoria en el 6,6% y alteraciones psicológicas en el 47% de ellos, con cifras menores en los enfermos que habían estado ingresados en las plantas hospitalarias y en tiempo de seguimiento entre 28 y 71 días tras el alta.¹⁰⁶

Aunque el COVID prolongado ha sido más estudiado en adultos, también se ha reconocido que los pacientes pediátricos pueden experimentar síntomas prolongados. La fatiga persistente, dificultades para la concentración, trastornos del sueño, cefalea, artralgia y problemas respiratorios figuran entre las sintomatologías más descritas. Aún no hay consenso sobre los factores de riesgo que predisponen a evolucionar hacia un COVID prolongado en estas edades, algunos estudios mencionan la gravedad inicial, así como los pacientes con condiciones médicas preexistentes pueden ser más susceptibles. La prevalencia es un área de investigación en desarrollo, es fundamental seguir monitoreando esta condición para comprender mejor su prevención y tratamiento.¹⁰⁷

Una nueva enfermedad inflamatoria, multisistémica, de expresión y gravedad variables, probablemente relacionada con la COVID-19 en edades pediátricas; fue identificada entre la cuarta y sexta semana después del pico inicial de la pandemia en el Reino Unido, poco después en España y Estados Unidos. Los casos de SIMS aparecieron en brotes, con síntomas clínicos y de laboratorio similares a otras enfermedades pediátricas hiperinflamatorias como la Enfermedad de Kawasaki, el Síndrome del shock tóxico, y el Síndrome de activación macrofágica.¹⁰⁸ Un total de 24 países y territorios notificaron 7.030 casos confirmados acumulados de Síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes que coincide cronológicamente con la COVID-19, incluidas 138 defunciones.¹⁰⁹

Los sistemas de vigilancia epidemiológica se focalizan en construir herramientas que permitan la detección temprana y la construcción rápida de respuestas para controlar las enfermedades infecciosas y sus complicaciones.¹¹⁰

La vigilancia de la pandemia de COVID-19 a medida que entró en su cuarto año mostró un panorama distinto. Según datos publicados por OMS y OPS, en el periodo comprendido entre las semanas estadísticas 27 y 30 del año 2023 se diagnosticaron a nivel global 1 336 320 casos nuevos y 3 392 defunciones por COVID-19, lo cual representa un 29,2% y 30,4% menos respecto al periodo comprendido entre las semanas estadísticas 23 y 26 del propio año 2023 respectivamente. Análogamente en la región de las Américas se evidenció una reducción de casos diagnosticados, así como de defunciones en iguales periodos. Solo Guyana, Puerto Rico, Surinam y República Dominicana incrementaron en un rango del 7,4% los ingresos hospitalarios en pacientes con infección por SARS-CoV-2 en el periodo que comprende las semanas estadísticas 27 y 30.⁹⁹

La COVID-19 es un problema de salud establecido y persistente. Aunque los casos y las muertes notificados semanalmente están en niveles más bajos, hay millones de personas que siguen infectándose o re infectándose y miles de personas mueren cada semana. Sin embargo, la vigilancia ha disminuido drásticamente y las notificaciones de casos no representan con exactitud las tasas de infección debido a la reducción en la realización de pruebas y la notificación en todo el mundo. La transmisión de la COVID-19 sigue presentando variaciones, y hay datos que sugieren que se ha reducido el riesgo para la salud humana debido principalmente a una elevada inmunidad de la población frente a la infección debido a la vacunación e inmunidad híbrida, variantes con menor virulencia y una mejor atención de la salud.¹¹¹

La OMS ha trazado su plan estratégico de preparación y respuesta 2023 al 2025 el cual tiene la finalidad de garantizar prevención, control y gestión sostenida a largo plazo de la enfermedad; poner fin a la emergencia de la COVID-19 traduce pasar de la fase de emergencia sanitaria internacional a la gestión de la enfermedad a largo plazo.^{112,113}

1.3 Epidemia de COVID-19 en población pediátrica cubana

El primer caso de COVID-19 fue reportado en Cuba el 11 de marzo del 2020 en la provincia de Sancti Spíritus, el cual resultó ser un caso importado procedente de Italia. Ese día la OMS reportó 6 729 nuevos casos confirmados y 321 fallecidos, acumulados desde el inicio de la pandemia 125 048 casos confirmados y 4613 fallecidos; de ellos, en China, 80 981 casos confirmados y 3173 fallecidos y en el resto del mundo 44 067 confirmados (6703 del día) acumulando 1440 muertes (310 nuevos), lo que cubría una zona de 118 países, territorios o áreas. La presencia de la enfermedad en Cuba presentó tiempos diferentes comparados con otros países del mundo, y empezó tarde en relación con Europa y América. Las acciones sanitarias adoptadas por el sistema nacional de salud, sumadas a las regulaciones sociales implantadas por el Estado, lograron ralentizar el avance del contagio entre la población cubana en los inicios.³¹

Al inicio de la epidemia en Cuba los patrones clínicos y epidemiológicos de la COVID-19 aún no estaban bien esclarecidos, particularmente en la edad pediátrica. La población pediátrica cubana se ha considerado vulnerable a las enfermedades infecciosas, sin embargo, la COVID-19 comparada con otras epidemias por enfermedades virales, ha expuesto un menor número de casos y muy baja mortalidad en los pacientes pediátricos. ^{27,31,43,44}

La vigilancia y búsqueda activa de casos pediátricos desde su condición clínica causada por el contagio o por su condición de contacto de paciente sospechoso o confirmado de COVID-19, se implementó en el país a nivel comunitario desde las fases iniciales. El seguimiento de los casos en los servicios de salud fue perfeccionándose según lo protocolizado a nivel nacional. ¹¹⁴⁻¹¹⁷

La Dr.C Luisa Iñiguez y coautores ¹¹⁵, en el primer reporte de la serie cronológica “La COVID-19 en niños y adolescentes cubanos. Semanas epidemiológicas 12 a la 22, junio 2020”, reseña el debut de la epidemia en pacientes pediátricos. Transcurridos los primeros 70 días de evolución de la epidemia en el país, 223 niños y adolescentes fueron confirmados con la COVID-19; cuatro de ellos cubanos residentes en el extranjero, dos turistas extranjeros, y una residente en Cuba contagiado en el extranjero.

La evolución durante las semanas epidemiológicas de la 12 a la 22, mostró el incremento de las notificaciones a partir de la semana 13 que alcanzan un máximo de confirmados en las semanas 15 (55), 16 (36), y 17 (39). En las siguientes se reducen hasta cinco casos en la semana 20, con un ligero incremento en las siguientes dos semanas, este comportamiento coincide con la evolución de los casos totales del país por semanas epidemiológicas. Conviene destacar que, en 63 municipios, de los 168 del país (37.5% del total) se había diagnosticado algún niño o adolescente con la COVID-19 en el periodo analizado. El 13.45 % de los casos fueron registrados en asentamientos rurales y el 86. 54 % en asentamientos urbanos. La tasa de incidencia urbana duplica a la rural (10.57 por 100 000 y 5.77 por 100 000 niños y adolescentes). ¹¹⁵

El cuarto reporte publicado por el equipo de investigadores concierne el periodo comprendido entre la semana 41 del año 2020 y la semana 6 del año 2021, en el mismo se evidencia el incremento en la intensidad de la transmisión del virus y la propagación territorial de la COVID-19 en niños y adolescentes lo cual se corresponde con el aumento de casos en adultos. En 16 de las 19 semanas que comprende este periodo de estudio, la frecuencia relativa de casos en edades pediátricas, del total de casos detectados en el país, supera el 10% e incluso en dos de ellas alcanza el 15%. ¹¹⁸

En la trama de procesos que han facilitado la progresión de la COVID-19 en edades pediátricas en Cuba y su notable dispersión territorial se cita la entrada y circulación de nuevas cepas. Según la estructura de la población de 0 a 18 años por agregado de edades durante la epidemia, los adolescentes expresan su sobre representación en la incidencia de la COVID-19 en el país. Como regularidad de la epidemia se mantiene que las diferencias por sexo no son significativas predominando los casos asintomáticos o paucisintomáticos. ^{111, 118-120}

Desarrollar investigaciones que contribuyan al esclarecimiento de la evolución de la infección en grupos de edades y de riesgos específicos, es de vital importancia para los sistemas nacionales de salud porque permite el diseño de estrategias para el desarrollo. El estudio realizado por Bravo y colaboradores ⁴⁴ caracteriza desde el punto de vista clínico, epidemiológico e inmunológico a

los pacientes pediátricos cubanos infectados por SARS-CoV-2 en el periodo entre el 11 de marzo y el 11 de junio de 2020. Los pacientes con color de la piel blanca tuvieron una mayor representación (65,4 %), seguidos por los pacientes mestizos (25 %) y en menor número los pacientes del color de piel negra (9,6 %); consecuentemente los pacientes asintomáticos se vieron mayormente representados en los niños de piel blanca y mestizos, mientras que los niños con color de piel negra fueron el grupo menos representados y los que invierten esta relación, con mayor porcentaje en los casos sintomáticos (69,2 %). Dentro de su grupo, se obtuvo un OR de 3,40 con un intervalo de confianza de 0,99 a 11,65 para los casos de piel negra en relación con el desarrollo de los síntomas. Respecto a la relación entre grupos sanguíneos y COVID-19, 53,3 % de los pacientes estudiados presentaron grupo sanguíneo O, seguido en orden de frecuencia por el grupo A en 29,9 % de los casos, el grupo B en 8,8 % de los pacientes afectados, y el grupo sanguíneo AB en 7,3 %. Los investigadores identificaron síntomas clínicos de la enfermedad en el 61,0 % de los casos con grupo sanguíneo O.

La infección por SARS-CoV-2, generalmente, provoca en niños una enfermedad no grave de evolución mucho más benigna que en el adulto. Durante el primer año de la epidemia en el territorio nacional se diagnosticó un paciente masculino de 3 años de edad con SIMS y una adolescente femenina de 17 años de edad con síndrome hemofagocítico, ambos casos de difícil manejo, con asociación temporal a la COVID-19 y supervivencia del 100%. ¹²¹⁻¹²²

El SIMS probablemente resulte de una respuesta inmune anormalmente organizada contra el virus, en un contexto genético particular. Las manifestaciones sistémicas que caracterizan el SIMS dependen de la perturbación inmune desencadenada. En la mayoría de los casos descritos de SIMS, los resultados de la reacción de la reverso transcriptasa y de la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real, para SARS-CoV-2 resultan negativo, pero los estudios serológicos son positivos para este virus, observación que, sumada a los hallazgos epidemiológicos ya descritos, inducen a sospechar la naturaleza posinfecciosa del síndrome. Se sospecha que los complejos

mecanismos implicados en el SIMS, pueden activar de manera descontrolada el sistema inmune innato y adaptativo lo que conduce a la activación de la cascada del complemento y a un síndrome de secreción de citocinas posinfeccioso, caracterizado por activación, disfunción, y daño endotelial, mediado por elevadas concentraciones plasmáticas de citocinas. Ello resulta en hiperpermeabilidad y fuga vascular, disminución de la resistencia periférica vascular, disfunción, daño, depresión miocárdica, enteropatía exudativa, isquemia intestinal asociada a fenómenos procoagulantes y de vasculitis, niveles reducidos de C3 y C4, hipoalbuminemia e hiponatremia, daño orgánico múltiple y shock. ⁴³

El síndrome hemofagocítico es una enfermedad poco frecuente, es una enfermedad subdiagnosticada, con elevada severidad y mortalidad. Puede presentarse de forma primaria sobre todo en la primera infancia, como consecuencia de alteraciones genéticas y de forma secundaria a enfermedades infecciosas, ya sean virales o bacterianas, también al uso de algunos medicamentos inmunosupresores y a algunas enfermedades autoinmunes. En los pacientes pediátricos que presentan el síndrome hemofagocítico existe una hiperactividad del sistema inmune que es ineficaz a la hora de responder a virus como el SARS-CoV-2, lo cual induce a un deterioro rápido de su estado clínico como consecuencia de las complicaciones que poseen ambas enfermedades. Esto trae como resultado daño a diversos tejidos llegando incluso al fallo orgánico que conduce a la muerte del paciente sino es diagnosticado y tratado a tiempo. ¹²²

1.3.1 Políticas y estrategias sanitarias en respuesta a la pandemia de Covid-19 en edades pediátricas en Cuba

Cuba comenzó a preparar su estrategia nacional para enfrentar la pandemia en el propio mes de enero del año 2020. El Plan de Prevención y Control de la enfermedad incluyó, la capacitación de los trabajadores de la salud, el refuerzo del Programa Nacional para la Vigilancia de las Infecciones

Respiratorias Agudas (IRA), la preparación y extensión de la infraestructura de laboratorio e instalaciones para el diagnóstico molecular del SARS-CoV-2, agente etiológico de COVID-19.¹²³

El plan cubano consta de cuatro pilares principales: aplicación oportuna de medidas de mitigación y supresión, vigilancia masiva y proactiva de las IRA para la detección temprana de casos clínicamente sospechosos de la enfermedad, seguimiento de los contactos conjuntamente con el aislamiento temprano de los casos confirmados y contactos, y el desarrollo de un programa racional para las pruebas de laboratorio.¹²³

En Cuba, se aplicó un modelo de gestión autóctono para el enfrentamiento a la emergencia sanitaria, que se sustenta en las características del país por su ubicación geográfica, su sistema político y social; así como, su situación económica en el momento en que aparece la pandemia.⁴⁷ Las políticas sanitarias tienen la capacidad de generar impactos en la salud pública de los países, por ende, tienen la finalidad de generar bienestar social; las mismas son elementos claves en la prevención de las enfermedades y promoción de salud.^{124,125}

El diseño de estrategias de salud que permita desarrollar medidas preventivas a distintos niveles, que estén en relación con la edad de los pacientes y los riesgos, con la premisa de evitar enfermar, identificar precozmente la enfermedad y tratar las complicaciones, es prioridad del sistema de salud cubano. Las estrategias trazan los planes para dar cumplimiento a las políticas salubristas por lo que cabe decir que son herramientas imbricadas entre sí.^{126,127}

Cuba implementó de manera pertinente medidas sanitarias y sociales en respuesta a la extensión de la pandemia; las restricciones de la circulación de personas, cuarentena en zonas geográficas y el cierre de frontera tanto aérea como marítima son ejemplo de ello.^{126,127} El Ministerio de Salud Pública (Minsap) elaboró el Protocolo de actuación nacional para la COVID-19 y la Resolución ministerial 128/2020 editada en la Gaceta Oficial Extraordinaria Número 25 del martes 12 de mayo de 2020, donde emitió las disposiciones sanitarias específicas complementarias para la etapa de prevención y control de la propagación de la COVID-19 en el territorio nacional.¹²⁸

Debido a la pandemia de COVID-19 surge la necesidad de diseñar un protocolo cubano de actuación para la atención de los casos, su estructuración constituye un proceso metodológico; consta de cuatro capítulos que favorece su entendimiento, aplicación y revisión continua. El documento contiene las generalidades, el manejo de casos según grupos y por niveles de atención y traslado, desde el escenario preventivo hasta la atención a los convalecientes e incluye el manejo del cadáver, así como bibliografía consultada y anexos.¹²⁹

El protocolo cubano de actuación contempló desde su primera versión, la atención pediátrica diferenciada con acciones preventivas, curativas y de rehabilitación; con reinserción social y biológica.^{18, 47,48}

Los pacientes en edades pediátricas contribuyeron en la dinámica de la transmisión, por lo que las estrategias de prevención se enfocaron de manera particular en este nicho poblacional. El cierre de los centros educativos y transitar a la educación a distancia fue una de las medidas concebidas en el plan estratégico de enfrentamiento.¹³⁰

1.3.2. Programa Materno Infantil en el control de la epidemia de COVID -19 en Cuba

La implementación del Programa Nacional de Atención Materno Infantil (PAMI) en 1980, ha impactado positivamente en los indicadores de salud materna y del niño definidos en las metas del Objetivo de Desarrollo Sostenible. El PAMI es un programa con logros, desafíos y lecciones aprendidas.¹³¹

Reducir la incidencia de las enfermedades infecciosas es primordial para disminuir la morbilidad y mortalidad por las infecciones prevenibles. La principal estrategia del PAMI en el enfrentamiento a la COVID-19 se centró en alinearse a las políticas de país. Los profesionales del programa se integraron a los grupos asesores de expertos y científicos, participaron en la confección del protocolo de actuación insertado en un modelo de gestión integral personalizado acorde a las necesidades del paciente pediátrico con visión clínica, epidemiológica y científica. El enfoque

preventivo y terapéutico del protocolo de atención implementó un sistema integrado e integral de vigilancia epidemiológica con sólidas acciones salubristas, intersectoriales y transdisciplinarias.¹²⁹

Dentro de las acciones desarrolladas por el PAMI, destacó la organización de los servicios médicos en todos los niveles de atención, para garantizar la asistencia sanitaria oportuna y segura. Se crearon 13 000 capacidades de hospitalización para pacientes confirmados, sospechosos y contactos en el país, de igual manera se desplegaron 168 camas en las unidades de atención al grave para el paciente pediátrico. Las acciones implementadas permitieron alcanzar indicadores de salud materno infantil favorables.¹³²

Las consultas de Puericultura con enfoque de riesgo en la prevención de la COVID-19 y otras infecciones comunitarias, la ejecución de los programas dedicados a protección de la infancia y adolescencia y el seguimiento a los pacientes pediátricos convalecientes son líneas de trabajo permanentes del PAMI. ^{117, 131,133}

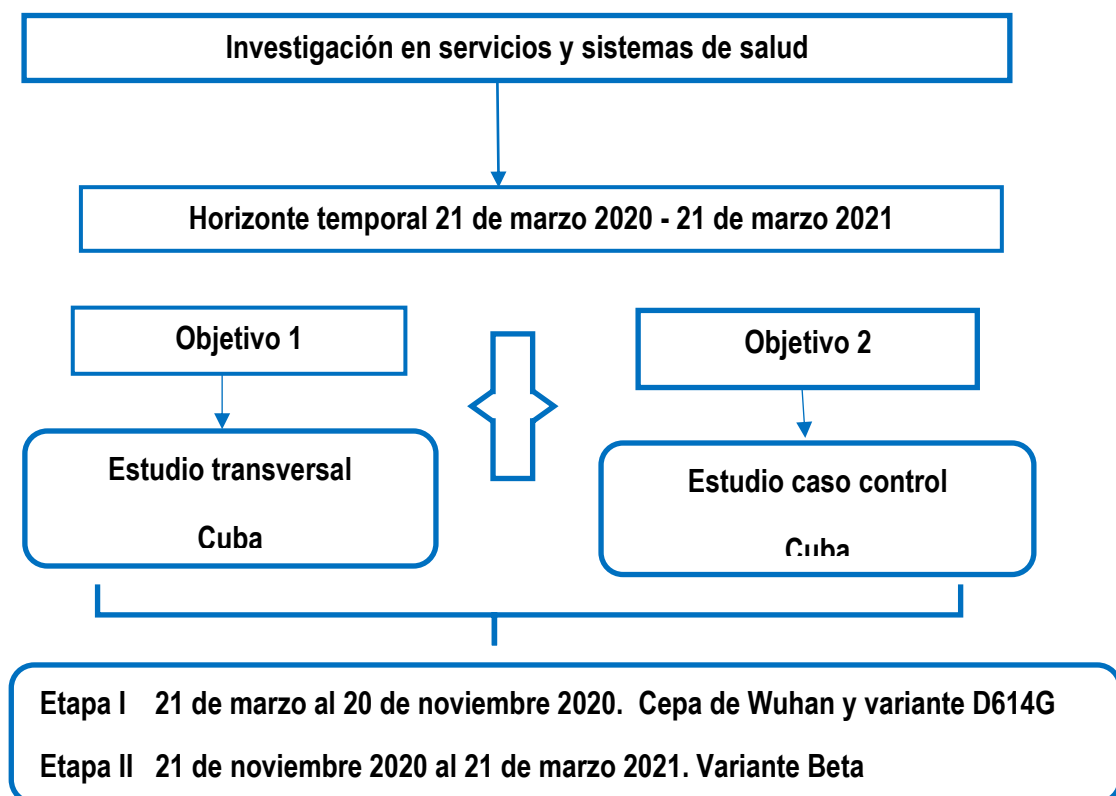
CAPÍTULO II. DISEÑO METODOLÓGICO

CAPÍTULO II. DISEÑO METODOLÓGICO

2.1 Diseño general de la investigación

Se realizó una investigación en servicios y sistemas de salud de tipo operacional. Se combina un estudio observacional de corte transversal y un estudio analítico de casos y controles. El horizonte temporal de estos estudios, contempla desde el 21 de marzo de 2020 hasta el 21 de marzo de 2021 (primer año de la epidemia), incluidas dos etapas definidas por la organización en el enfrentamiento a la epidemia.

Lógica de la investigación.



Para dar salida al objetivo 1 se realizó un estudio observacional, de corte transversal en el período comprendido desde el 21 de marzo al 20 de noviembre del 2020; caracterizado por la circulación de la cepa de Wuhan y la variante D614G.

Para dar salida al objetivo 2 se realizó un estudio anidado de caso control en el período comprendido desde el 21 de noviembre del 2020 al 21 de marzo del 2021; caracterizado por la circulación de variante Beta.

2.2 Contexto

La investigación tuvo carácter nacional al contemplar las 15 provincias y el municipio especial Isla de la Juventud, con una mirada territorial representada en dos etapas epidemiológicas definidas por la organización en el enfrentamiento a la COVID-19, en el primer año de la epidemia.

2.3 Universo y muestra de estudio

El universo de estudio estuvo conformado por 2 293 783 habitantes, los que se corresponden con la población pediátrica cubana estimada por la Oficina Nacional de Estadísticas e Información (ONEI) al 30 de junio del 2021, datos disponibles en la Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud (DRMES).¹³⁴

La muestra estuvo conformada por 7 676 pacientes pediátricos confirmados de COVID-19, mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real (TR-PCR), en el primer año de la epidemia.¹³⁵ La tasa de incidencia de COVID-19 en edades pediátricas por 100 000 habitantes fue calculada sobre la base del universo de estudio.

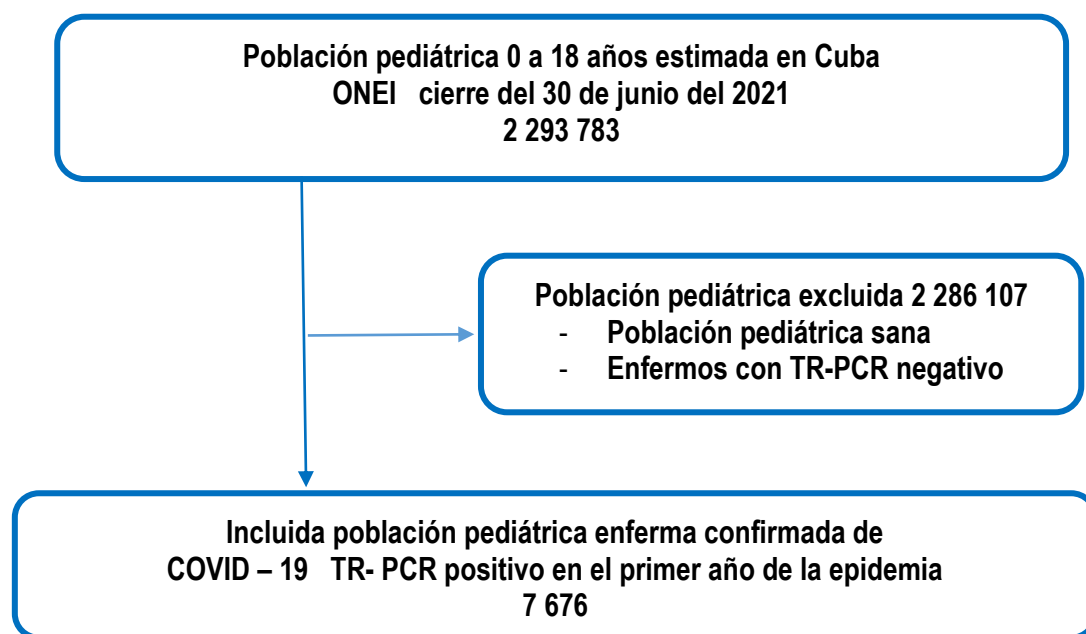


Figura 1. Diagrama general de la población pediátrica estudiada. Cuba, 21 de marzo de 2020 al 21 de marzo de 2021.

2.4 Definición de términos

- **Caso confirmado de COVID-19:** Paciente que resulte positivo al estudio virológico para la COVID 19, con o sin sintomatología. ²⁶
- **Etapas I:** Periodo comprendido desde el 21 de marzo del 2020 al 20 de noviembre del 2020. Corresponde con el inicio de reporte de casos y la fase de transmisión autóctona, circulación documentada de la cepa de Wuhan y variante D614G en el territorio nacional.
- **Etapas II:** Período comprendido desde el 21 de noviembre del 2020 al 21 de marzo del 2021. Fecha de cierre del estudio. Corresponde con la ola epidémica causada por variante Beta, predominante en el territorio nacional.

- **Comorbilidad:** Presencia de dos o más enfermedades al mismo tiempo en una persona. También se llama enfermedad asociada, enfermedad concomitante y enfermedad concurrente.²⁶
- **Tos:** Importante mecanismo de defensa pulmonar. Espiración forzada y rápida cuya finalidad es limpiar vías respiratorias de restos y secreciones.¹³⁶
- **Rinorrea:** Término médico utilizado para describir excesiva secreción de moco por la nariz.¹³⁶
- **Obstrucción nasal:** Condición caracterizada por dificultad para respirar por la nariz.¹³⁶
- **Estornudo:** Reflejo natural que se produce como respuesta a la irritación de las membranas mucosas de la nariz y la garganta.¹³⁶
- **Polipnea:** Término médico que se refiere a una respiración rápida y superficial. Criterios varían con la edad del paciente.¹³⁷
- **Odinofagia:** Término médico usado para describir el dolor al tragar.¹³⁸
- **Anosmia:** Término médico usado para describir la pérdida total del sentido del olfato.¹³⁹
- **Fiebre:** Elevación temporal de la temperatura corporal por encima de 38 °C (100.4 ° F).¹⁴⁰
- **Cefalea:** Término médico que expresa dolor en la cabeza, el cual varía en intensidad, duración y frecuencia.¹⁴¹
- **Convulsión:** Emergencia neurológica debido a una actividad eléctrica repentina y excesiva en el cerebro.¹⁴²
- **Diarreas:** Tres o más evacuaciones intestinales líquidas o semilíquidas en 24 horas o al menos una con presencia de moco, sangre o pus.¹⁴³ En la diarrea aguda las pérdidas excesivas de líquido y electrolitos por las heces son >10 mL/kg/día en niños pequeños y >200 g/24 hr en niños grande, duración menos de 14 días.
- **Anorexia:** Término médico que expresa la pérdida anormal del apetito por los alimentos.

- **Sepsis:** Disfunción de órganos potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección.^{145,146}
- **Shock:** Disfunción cardiovascular dada clínicamente por hipoperfusión tisular, hipotensión arterial, necesidad de drogas vasoactivas a pesar de una adecuada expansión de volumen y elevación de lactato, en su defecto exceso de base y anión Gap con Delta anión GAP.
^{145,146}
- **Insuficiencia respiratoria:** Síndrome caracterizado por la incapacidad de mantener un adecuado intercambio de gases, lo que determina una oxigenación y ventilación inadecuada, como consecuencia disminuye la presión parcial de oxígeno en sangre y se eleva la presión parcial de dióxido de carbono.¹⁴⁷
- **Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo:** Síndrome clínico heterogéneo que cursa con un fallo respiratorio agudo no cardiogénico caracterizado por hipoxemia, infiltrados pulmonares bilaterales, inflamación pulmonar con hiperpermeabilidad alveolo capilar.¹⁴⁸
- **Disfunción neurológica:** Puntaje menor o igual a 11 puntos en la escala de coma de Glasgow, cambios agudos en el estado de conciencia con disminución de tres puntos en la escala de coma de Glasgow basal.¹⁴⁹

2.5 Operacionalización de variables

Con el propósito de caracterizar el comportamiento clínico epidemiológico de la epidemia de COVID-19 en población pediátrica cubana por etapas de la organización del enfrentamiento, primer objetivo de la investigación; se procedió a operacionalizar y estudiar las variables edad, sexo, provincia de ocurrencia, reporte clínico, fecha de inicio de los síntomas y confirmación de la enfermedad, así como manifestaciones clínicas iniciales, comorbilidad e índice neutrófilo linfocito. Para dar salida al segundo objetivo se procedió a operacionalizar y estudiar las variables relacionadas con la clínica de gravedad, biomarcadores iniciales, patrón radiológico inicial y el

tiempo de positividad de TR-PCR; con la finalidad de determinar la asociación de parámetros clínicos, humorales y radiológicos, con la severidad de la enfermedad.

Variable	Medición	Escala	Descripción
Objetivo 1. Caracterizar el comportamiento clínico epidemiológico de la COVID-19 en población pediátrica cubana por etapas de la organización del enfrentamiento en el primer año de la epidemia.			
Edad	Cuantitativa continua. Frecuencia absoluta y relativa. Tasa x 100 000 Media \pm SD	Menor de un año 1 a 4 años 5 a 9 años 10 a 14 años 15 a 18 años	Edad cronológica en días, meses y años cumplidos por el paciente al ser diagnosticado.
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica. Frecuencia absoluta y relativa. Tasa x 100 000	Femenino Masculino	Según el sexo biológico del paciente.
Provincia de ocurrencia	Cualitativa nominal politómica. Frecuencia absoluta y relativa. Tasa x 100 000	Pinar del Río Artemisa La Habana Mayabeque Matanzas Cienfuegos Villa Clara Santi Spiritus Ciego de Ávila Camagüey Las Tunas Holguín Granma Santiago de Cuba Guantánamo Isla de la Juventud	Según provincia de ocurrencia de la enfermedad.
Reporte clínico al ingreso ²⁶	Cualitativa nominal politómica. Frecuencia absoluta y relativa.	Asintomático	Paciente con ausencia de sintomatología.
		Leve	Paciente con Triángulo de Evaluación Pediátrica sin alteraciones. Puntuación del Score de TAL menor o igual a 4 puntos.

			anexos I y II.
		Moderado	Paciente con alteración de un lado del Triángulo de Evaluación Pediátrica. Puntuación del Score de TAL de 5 a 8 puntos. anexos I y II.
		Severo	Paciente con alteración de dos o más lados del Triángulo de Evaluación pediátrica. Puntuación del Score de TAL mayor de 9 a 12 puntos. anexos I y II.
Relación entre la fecha de inicio de los síntomas y el diagnóstico confirmado	Cuantitativa continua. Frecuencia absoluta y relativa. Media \pm SD	Menor de 5 días. De 5 a 10 días. Más de 10 días.	Intervalos de días transcurridos entre el inicio de los síntomas y la confirmación diagnóstica.
Comorbilidad	Cualitativa nominal politómica. Frecuencia absoluta y relativa.	Enfermedades respiratorias crónicas. (asma bronquial, rinitis alérgica)	Consulta con la Undécima revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades. ¹⁵⁰
		Enfermedades cardiovasculares. (cardiopatías congénitas, hipertensión arterial)	
		Enfermedades oncohematológicas. (leucosis, linfomas, tumor cerebral)	
		Enfermedades neurológicas. (epilepsia, parálisis cerebral infantil)	
		Malnutrición por defecto o por exceso. (desnutrición, obesidad)	
		Enfermedades digestivas (gastritis)	
		Enfermedades endocrino metabólicas. (diabetes mellitus, diabetes insípida)	
		Enfermedad nefrológica. (insuficiencia renal, hipercalcemia)	

		<p>Enfermedades autoinmunes. (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea)</p> <p>Enfermedad genética. (síndrome de Down, déficit $\alpha 1$ antitripsina)</p> <p>Otros: (Dermatología, Oftalmología, Embarazo)</p>	
Manifestaciones clínicas al ingreso	Cualitativa nominal politómica. Frecuencia absoluta y relativa	<p>Tos</p> <p>Rinorrea</p> <p>Fiebre</p> <p>Obstrucción nasal</p> <p>Cefalea</p> <p>Polipnea</p> <p>Diarrea</p> <p>Estornudo</p> <p>Lesiones en piel</p> <p>Anorexia</p> <p>Convulsiones</p>	<p>Ver definición de términos según presencia.</p> <p>La cefalea, anosmia y odinofagia se exploró en los pacientes con cinco o más años de edad.</p> <p>Frecuencia respiratoria normal</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Menor de 2 meses <60/min ▪ 2 meses a 1 año < 50/min ▪ 1 a 4 años < 40/min ▪ 5 a 9 años < 30/min ▪ Mayor o igual a 10 años < 20/min
Índice neutrófilo linfocito ²⁶	Cuantitativa continua. Frecuencia absoluta y relativa	INL ≥ 3	<p>Biomarcador inflamatorio calculable a partir del recuento diferencial de leucocitos en sangre periférica, dividiendo el número de neutrófilos entre los linfocitos.</p> <p>Valor normal < 3</p>

Objetivo 2. Determinar la asociación de los parámetros clínicos, humorales y radiológicos con la severidad de la enfermedad.			
Clínica de gravedad	Cualitativa nominal politómica. Frecuencia absoluta y relativa	Polipnea Sepsis Shock Insuficiencia Respiratoria Síndrome de Estrés Respiratorio Agudo Neumonía Enfermedad diarreica aguda. Disfunción neurológica	Ver definición de términos según presencia.
Biomarcadores iniciales ^{26,151}	Cuantitativa discreta Frecuencia absoluta y relativa	Leucocitosis	Valor de leucocitos en suero $\geq 10 \times 10^9/L$
	Cuantitativa discreta Frecuencia absoluta y relativa	Leucopenia	Valor de leucocitos en suero $< 5 \times 10^9/L$
	Cuantitativa discreta Frecuencia absoluta y relativa	INL ≥ 3	Valor normal < 3
	Cuantitativa discreta Frecuencia absoluta y relativa	Ferritina elevada	Según valores de referencias. $> 400\text{ng/mL}$
	Cuantitativa discreta Frecuencia absoluta y relativa	Dímero D positivo	Según valores de referencias $>0,5\text{ng/mL}$
	Cuantitativa discreta Frecuencia absoluta y relativa	IL-6 elevada	Según valores de referencias $\geq 5 \text{ pg/mL}$
	Cuantitativa discreta Frecuencia absoluta y relativa	LDH elevada	Según valores de referencias $>400 \text{ uds/l}$
Patrón radiológico inicial. ¹⁵²	Cualitativa nominal	Normal	Ausencia de hallazgos radiológicos.

anexo III	politómica. Frecuencia absoluta y relativa	Típico	Patrón reticular, opacidades vidrio deslustrados, consolidaciones mal definidas, broncograma aérea. Distribuciones bilaterales y basales.
		Indeterminados	Consolidaciones u opacidades unilaterales, centrales o lóbulos superiores.
		Atípicos	Pocos frecuentes, masa pulmonar miliar, cavitación, pleuresía, obliteración de senos, cisuritis.
Tiempo de positividad de TR- PCR.	Cuantitativa continúa. Frecuencia absoluta y relativa Media \pm SD	Menor o igual a 5 días De 6 a 10 días Mayor o igual a 11 días	Según días de positividad de RT-PCR.

2.6 Técnicas y procedimientos para la recolección y análisis de la información.

2.6.1 De obtención de la información

2.6.1.1 Consulta bibliográfica

Se definieron las herramientas de búsqueda mediante el empleo de palabras claves tales como epidemias, pandemias, SARS-CoV-2, COVID-19, enfermedades emergentes y reemergentes, brotes epidémicos, estrategias epidemiológicas, infodemia, biomarcadores con el objetivo de acercarnos y profundizar en la temática seleccionada en la investigación.

Se consultaron fuentes de información de alto impacto con elevados estándares científicos. Destacaron los sitios web de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Organización Panamericana de la Salud (OPS), INFOMED, Sociedades Científicas y Academias Pediátricas, las colecciones de SciELO, Dialnet, Latindex, MEDLINE, Servicio informativo del Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. así como PubMed de revistas virtuales relacionadas con el tema

investigado, Las publicaciones a texto completo en formatos PDF o Word, en idioma español, inglés y portugués ajustados a la situación de salud investigada fueron compendiadas y estudiadas.

2.6.1.2 Técnicas de generación de información

Para la obtención de la información se utilizaron las bases de datos de la COVID-19 emitidas por el Puesto de Direccional Nacional y la Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud, en el periodo comprendido desde el 21 de marzo del 2020 al 21 de marzo del 2021.

Se consultó el formulario de recolección de datos de pacientes confirmados al ingreso, facilitado por los homólogos de zona roja y equipos de expertos provinciales designados, con evaluación sistemática de pertinencia en la investigación. (Anexo III).

2.6.2 De procesamiento y análisis de la información

Los datos obtenidos se introdujeron en una base de datos automatizada con la hoja de cálculo electrónica de Microsoft Excel 2016, y ejecutada en el programa SPSS 25, la cual contó con las variables que dieron salida a los dos objetivos propuestos en el estudio. Se usó una laptop SAMSUNG con sistema operativo Windows 10, que permitió realizar las consultas necesarias para el análisis de los resultados, a los que se aplicaron métodos estadísticos paramétricos y finalmente se expusieron los resultados en tablas, mapas y figuras.

2.6.2.2. Análisis estadístico

En la elaboración de las bases de datos, gráficos y figuras se utilizó el programa Microsoft Excel 2016. Se calcularon las tasas específicas de incidencia por grupos de edad, sexo y por provincias. El cálculo de las tasas específicas de incidencia por grupo de edad se obtuvo mediante el cociente conformado por el número de casos positivos a la COVID-19 del grupo de edad determinado y

periodo establecido, en el numerador, y se tomó como denominador la población de Cuba del mismo grupo de edad y periodo de estudio. De similar forma se obtuvo la tasa de incidencia específica por sexo cuyo numerador estuvo conformado por el total de casos del sexo en cuestión y edad hasta 18 años, y el denominador por la población del sexo y edad analizado, en el mismo lugar y periodo estudiado. Se calcularon las tasas de incidencia por provincia, mediante el cociente con numerador conformado por número de casos de la provincia en cuestión, y el denominador la población de la misma provincia en igual lapso de tiempo.

Las variables cualitativas estudiadas que arrojaron datos descriptivos se presentaron como frecuencias y porcentajes lo cual facilitó evaluar la problemática investigada. Para resumir las variables cuantitativas se utilizaron la media y la desviación estándar, mientras que para conocer la dispersión de las mismas se determinaron los valores mínimos, máximos y la desviación estándar.

La relación entre los resultados del estudio se realizó por método de tablas de contingencia y la prueba Ji cuadrado. Se declaró significación estadística cuando $p < 0,05$. En el análisis estadístico de las variables en escala ordinal se aplicó el coeficiente de correlación de Spearman.

Se realizó un estudio de casos y controles para cumplimentar el segundo objetivo. Se definió como caso a los 38 pacientes ingresados en UCIP clasificados como moderados o severos de la enfermedad y como control los pacientes con reporte clínico de leve e ingresados en sala de hospitalización. Estos inicialmente fueron elegidos en relación 1:3 es decir, por cada caso tres controles seleccionados por muestreo simple aleatorio, del total de los niños que presentaron enfermedad leve (549) y que sus datos estuvieran correctamente registrados y listados en base de datos. La relación fijada resultó en 38 casos y 114 controles, posteriormente se calculó cuánto representaba en porcentaje 114 de 549, lo cual arrojó aproximadamente un 21 %. En la ventana tamaño de muestra de la aplicación selección de casos muestra aleatoria, del programa estadístico SPSS versión 22, se fijó el 21% lo cual arrojó 121 sujetos seleccionados aleatoriamente de la base

de pacientes con enfermedad leve; resultando 38 casos y 121 controles que se corresponden con una relación 1:3,18

Previo al análisis se aseguró la comparabilidad entre los dos grupos a través de la variable sexo, con la cual se demostró la no diferencia entre ellos mediante la prueba Ji cuadrado.

Para identificar la relación entre la variable de respuesta gravedad y las variables independientes: síntomas, antecedentes patológicos personales y exámenes complementarios seleccionados, se realizó la prueba Ji cuadrado de homogeneidad y se calcularon los odds ratio (OR) con sus intervalos de confianza para determinar la intensidad de la relación. Esto se identificó al tener en cuenta la probabilidad asociada (p) al resultado de la prueba Ji cuadrado y la no inclusión del valor 1 en el intervalo de confianza. En el caso de la variable edad, se realizó la prueba t de Student. En todas las pruebas estadísticas realizadas, se tuvo en cuenta una confiabilidad del 95 %.

La elaboración del informe final se realizó con el Microsoft Word 2016. Los resultados se presentaron en texto, tablas, y figuras. En las secciones Materno Infantil, Urgencias y Grupo Nacional de Pediatría del Minsap, así como en publicaciones realizadas al respecto, existe evidencia de la información recopilada, procesada y analizada en esta investigación. 44,111,113,117-

119,147-149

2.7 Limitaciones del estudio

- Este estudio tuvo como limitación en el segundo objetivo, que la baja frecuencia del fenómeno estudiado (gravedad), no permitió realizar análisis multivariado, por lo cual se emplearon técnicas univariadas con tablas de contingencia 2 x 2.
- A la totalidad de los pacientes pediátricos estudiados, solo pudo realizársele el Índice neutrófilo linfocito como biomarcador de inflamación.

2.8 Control de sesgo

Se definieron términos y operacionalizaron las variables para evitar el sesgo en los datos recibidos y procesados. Durante la ejecución del estudio se estandarizaron las técnicas y los procedimientos para la recolección y análisis de la información con el propósito de garantizar la veracidad y la calidad de la investigación.

2.9 Aspectos éticos

La investigación cumplió los principios éticos para la investigación médica en seres humanos, establecidos en la Declaración de Helsinki en la 64^a asamblea general, en Fortaleza, Brasil, octubre 2013.^{72, 153}

Este estudio fue aprobado por el Consejo Científico y el Comité de Ética del Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri”, lo cual implicó un elevado compromiso ético en todas las fases de la investigación y de las provincias involucradas.

Esta información está protegida, se preserva la confidencialidad de todos los participantes y solamente es usada con fines científicos y docentes.

CAPÍTULO III. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

CAPÍTULO III. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

El análisis de resultados es un resumen objetivo y sencillo de los datos, los cuales son producto de su recopilación y tratamiento durante el proceso de estudio; conforman la parte final y conclusiva de la investigación. En la figura 2 se aprecia el diagrama de inclusión de casos de la investigación, para la caracterización clínica epidemiológica de la COVID -19, por etapas de la organización del enfrentamiento en el primer año de la epidemia en Cuba.

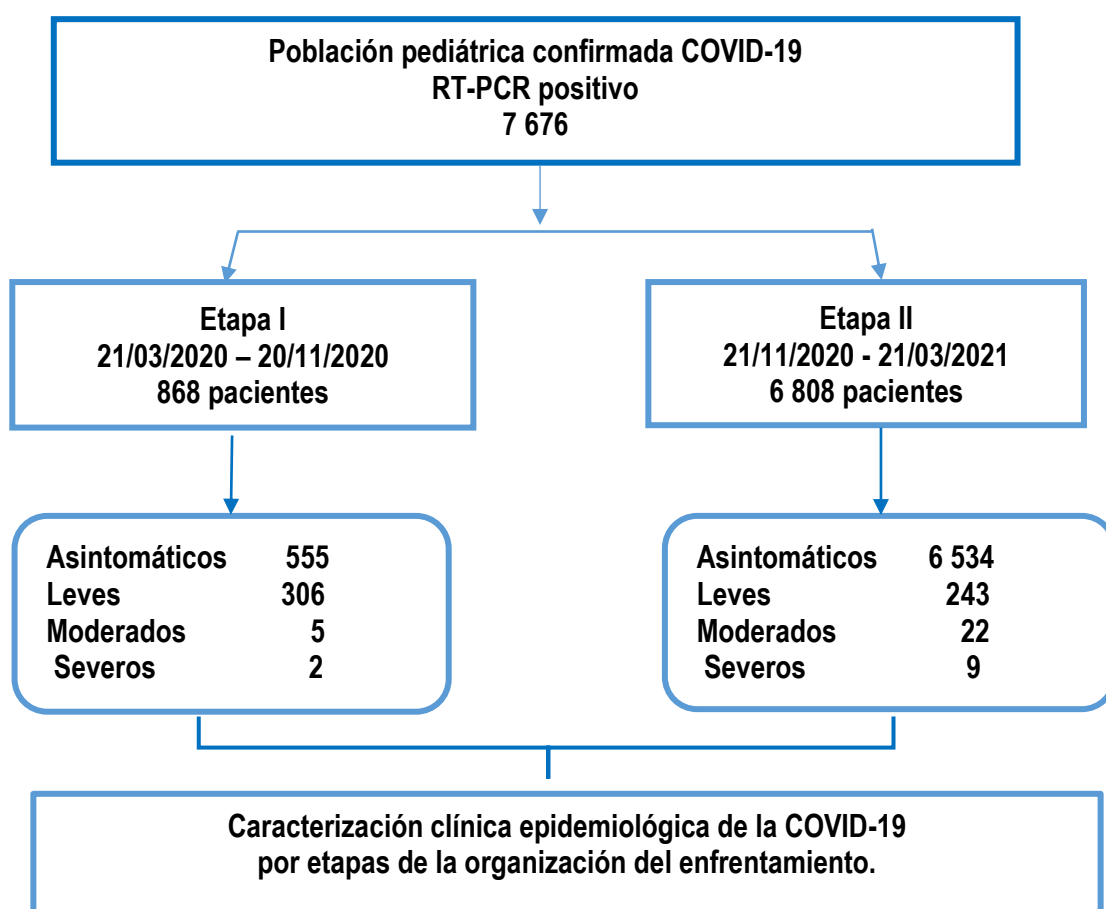


Figura 2. Diagrama de inclusión de casos de la investigación para la caracterización clínica epidemiológica de la COVID -19. Cuba, marzo 2020 a marzo 2021.

3.1 Comportamiento clínico epidemiológico de la COVID-19 en población pediátrica cubana por etapas de la organización del enfrentamiento en el primer año de la epidemia

El horizonte temporal de la investigación estuvo comprendido desde el 21 de marzo del 2020 al 21 de marzo del 2021. En el periodo de estudio se confirmaron 7 676 pacientes pediátricos positivos a la COVID-19, mediante la técnica de TR-PCR, lo cual representó el 11.6% del total de los casos diagnosticados en el territorio nacional en igual lapso de tiempo. La distribución de los casos según las etapas de la organización del enfrentamiento a la epidemia, mostró que el mayor reporte de casos correspondió a la segunda etapa con 6 808 pacientes confirmados (88.6%), lo cual estuvo en correspondencia con las variantes circulantes.

En la Tabla 1 se muestra la tasa de incidencia de casos pediátricos confirmados de COVID-19 según la edad y el sexo. Reportes oficiales emitidos por la ONEI informan que la población pediátrica en Cuba, al cierre del 30 de junio del 2021, ascendía a 2 293 783.¹³⁴ En el primer año epidémico, se registró una tasa de incidencia de 334,6 por 100 000 habitantes (7 676 casos confirmados). En cuanto a la distribución según los intervalos de edades, las tasas más elevadas correspondieron a los pacientes de 15 a 18 años y los menores de 1 año, con reportes de 497,7 (2 600 casos confirmados) y 363,9 (397 casos confirmados) por 100 000 habitantes respectivamente.

El análisis detallado de los resultados por etapas de organización del enfrentamiento, mostró que la mayor tasa de incidencia (296,8 por 100 000 habitantes) correspondió a la segunda etapa de la epidemia, la cual contrasta con la tasa de 37,8 por 100 000 habitantes reportada en la primera etapa estudiada. Al analizar la serie de casos por grupo de edades, se evidenció que, en ambas etapas epidemiológicas, las tasas de incidencia más elevadas se registraron en los pacientes con edades comprendidas entre los 15 y 18 años; 51,9 por 100 000 habitantes y 445,9 por 100 000 habitantes en la primera y segunda etapa respectivamente.

La tasa de incidencia en los pacientes menores de un año se incrementó considerablemente en la segunda etapa (330 por 100 000 habitantes), posicionándose como el segundo grupo etario de mayor afectación en ese periodo.

En cuanto a la tasa de incidencia según sexo, se observó un discreto predominio de las pacientes del sexo femenino, tanto en el total de pacientes que enfermaron (345,9 casos por cada 100 000 féminas) como en cada uno de las etapas epidemiológicas independientes (primera etapa: 38,5 casos por cada 100 000 féminas; segunda etapa: 307,4 casos por cada 100 000 féminas).

Tabla 1. Tasa de incidencia de COVID-19 según edad y sexo. Cuba, 2020 –2021.

Variables	Población	Total		Etapa			
				I		II	
Edad	N	No.	Tasa*	No.	Tasa *	No.	Tasa *
menor de 1	109105	397	363,9	37	33,9	360	330
1 a 4	470171	1274	271	145	30,8	1129	240,1
5 a 9	620991	1613	259,7	206	33,2	1407	226,6
10 a 14	571162	1792	313,7	209	36,6	1583	277,2
15 a 18	522354	2600	497,7	271	51,9	2329	445,9
Total	2293783	7676	334,6	868	37,8	6808	296,8
Sexo	N	No.	Tasa*	No.	Tasa *	No.	Tasa *
Masculino	1182427	3832	324,1	440	37,2	3392	286,9
Femenino	1111356	3844	345,9	428	38,5	3416	307,4

* Tasas por 100 000 habitantes en edades pediátricas.

La incidencia de casos pediátricos confirmados de COVID-19 teniendo en cuenta la provincia de ocurrencia, se muestra en la Tabla 2. En el primer año de la epidemia, seis provincias registraron tasas de incidencia de COVID-19 por encima de la tasa reportada en el país. La mayor tasa de incidencia correspondió a la provincia de La Habana (871,1 casos por 100 000 habitantes), seguido de la provincia de Pinar del (506,6 casos por 100 000 habitantes). Las Tunas mostró la menor incidencia de infección por SARS-CoV-2 en la población pediátrica (36,2 por 100 000 habitantes). Dentro de este marco, es notoria la tasa de incidencia de 430,2 por 100 000 habitantes mostrada por el Municipio Especial Isla de la Juventud.

Al analizar el comportamiento de la epidemia por etapas, se observó que la provincia de Pinar del Río reportó la tasa de incidencia más elevada del país (110,8 por 100 000 habitantes), seguida de provincia de La Habana (97,4 por 100 000 habitantes). Vale destacar la baja incidencia de COVID-19 en provincias como Guantánamo (1,7 por 100 000 habitantes) e incluso la provincia de Granma, la cual no tuvo reporte de caso durante la primera etapa. En la segunda etapa de la investigación, las mayores tasas de incidencia de COVID-19 se registraron en las provincias de La Habana (773,6 por 100 000 habitantes) y Mayabeque (438, 5 por 100 000 habitantes). La provincia de Granma elevó su tasa considerablemente (96,6 por 100 000 habitantes) respecto a la etapa previa. La provincia de Las Tunas se consolidó como el territorio de menor tasa de incidencia (32,6 por 100 000 habitantes).

Tabla 2. Tasa de incidencia de casos de COVID-19, según provincia de ocurrencia. Cuba, 2020 – 2021.

Provincia	Población	Total		Etapa			
				I		II	
				No.	Tasa *	No.	Tasa *
La Habana	404329	3522	871,1	394	97,4	3128	773,6
Pinar del Rio	120006	608	506,6	133	110,8	475	395,8
Mayabeque	78669	361	458,9	16	20,3	345	438,5
Isla de la Juventud	17899	77	430,2	5	27,9	72	402,3
Guantánamo	118385	420	354,8	2	1,7	418	353,1
Santiago de Cuba	233703	785	335,9	14	6,0	771	329,9
Artemisa	110173	348	315,9	61	55,4	287	260,5
Sancti Spíritus	92643	235	253,7	80	86,4	155	167,3
Ciego de Ávila	91152	221	242,5	72	79,0	149	163,5
Camagüey	154850	233	150,5	9	5,8	224	144,7
Matanzas	143157	214	149,5	23	16,1	191	133,4
Villa Clara	144166	196	136	38	26,4	158	109,6
Granma	177027	171	96,6	0	0,0	171	96,6
Cienfuegos	82359	75	91,1	5	6,1	70	85
Holguín	214819	170	79,1	12	5,6	158	73,6
Las Tunas	110445	40	36,2	4	3,6	36	32,6
Total	2293783	7676	334,6	868	37,8	6808	296,8

*Tasas por 100 000 habitantes en edades pediátricas

En la Tabla 3 se observa la contribución proporcional expresada en porcentos de los casos pediátricos confirmados de COVID-19, según intervalos de edades en ambas etapas del estudio. El 33,9% de los casos positivos a la infección por SARS-CoV-2 correspondió al subgrupo de pacientes con edades comprendidas de 15 a 18 años, lo cual los asentó como el grupo más contagiado en el periodo estudiado.

Al analizar la distribución de los pacientes diagnosticados con COVID-19 por intervalos etarios, se aprecia que en ambas etapas las edades comprendidas entre 15 y 18 años fueron las más afectadas con reportes de 31,2 % (primera etapa) y 34,3% (segunda etapa). De igual manera, es válido destacar que los lactantes en términos porcentuales, mostraron los más bajos reportes de

infección por SARS-CoV-2 con 4,2% y 5,3% correspondientes a la primera y segunda etapa del enfrentamiento a la enfermedad.

El promedio de edad reportado en Cuba durante el primer año epidémico fue 10,4 años \pm 4,8. La edad promedio de los pacientes en la primera etapa del enfrentamiento fue 10,3 años \pm 4,7, la segunda etapa reportó 10,4 años \pm 4,9 como edad promedio de los pacientes confirmado en ese periodo.

Tabla 3. Distribución porcentual de casos de COVID-19 según edad. Cuba, marzo del 2020 – marzo del 2021.

Edad	Total (n=7676)		Etapa			
			I (n=868)		II (n=6808)	
	No.	%	No.	%	No.	%
Menor de 1 año	397	5,2	37	4,2	360	5,3
1 a 4 años	1274	16,5	145	16,8	1129	16,5
5 a 9 años	1613	21,0	206	23,8	1407	20,6
10 a 14 años	1792	23,4	209	24,0	1583	23,3
15 a 18 años	2600	33,9	271	31,2	2329	34,3
Media \pm SD	10,4 \pm 4,8		10,3 \pm 4,7		10,4 \pm 4,9	

Por ciento calculado del total por columnas

La distribución de los sujetos de estudio según el reporte clínico al ingreso hospitalario, en cada etapa epidemiológica de la COVID-19 en Cuba, se presenta en la Tabla 4. Del total de pacientes estudiados, el 92,3 % ingreso asintomático a las instituciones de salud, el 7,2% de los casos presentó una clínica leve de la enfermedad, así como se evidenció muy baja frecuencia de gravedad en el momento del ingreso a los centros de salud.

La caracterización por etapas epidemiológicas estudiadas mostró un comportamiento similar al expuesto. En la primera etapa de la epidemia, el 64 % de los pacientes ingresó en los centros asistenciales con ausencia de sintomatología, en el 35,2 % de los casos al momento del ingreso

se identificaron manifestaciones clínicas leves. Las mayores frecuencias de pacientes asintomáticos al ingreso (96%) fueron registradas en la segunda etapa, lo cual tradujo la adherencia a protocolos de actuación, cuyo objetivo fundamental consistió en realizar un diagnóstico precoz mediante la pesquisa activa comunitaria y los sistemas de vigilancia. Las manifestaciones de gravedad dadas por reportes clínicos moderados y severos, fueron pocos frecuentes en ambas etapas epidemiológicas.

En cuanto al análisis global, se observó que al menos una de las categorías del reporte clínico es diferente con relación a las etapas estudiadas Ji cuadrado 1166.5, $p=0,000$. Al comparar las categorías del reporte clínico de manera individual, se evidenció la diferencia entre asintomáticos y leves con $p=0,000$ respectivamente. Al contraer la tabla con relación a los casos moderados y severos se obtuvo un Coeficiente de correlación Spearman = -0,308 7674 gl $p=0,000$.

Tabla 4. Casos pediátricos confirmados de COVID-19 según el reporte clínico al ingreso hospitalario. Cuba, marzo del 2020 – marzo del 2021.

Reporte clínico al ingreso	Total		Etapa				Valor p
			I		II		
	No.	%	No.	%	No.	%	
Asintomático	7089	92,3	555	64,0	6534	96,0	0,000
Leve	549	7,2	306	35,2	243	3,6	0,000
Moderado	27	0,4	5	0,5	22	0,3	0,222
Severo	11	0,1	2	0,3	9	0,1	0,358
Total	7676	100,0	868	100,0	6808	100,0	0,000

Porcentaje calculado del total por columnas

Coeficiente de correlación Spearman = -0,308 7 674 gl $p=0,000$

La distribución de los 587 casos pediátricos confirmados de COVID-19 sintomáticos, teniendo en cuenta la relación entre la fecha de inicio de síntomas y la fecha de diagnóstico, se presenta en la Tabla 5. Del total de casos sintomáticos estudiados, el 54% se diagnosticó en los primeros cinco días del inicio de las manifestaciones clínicas, con una media $0,36 \pm 1,5$.

En el análisis por etapas epidemiológicas, se evidenció que en ambas etapas hubo predominio de la confirmación virológica antes de los primeros cinco días de iniciada la sintomatología. En la segunda etapa se produjo un incremento porcentual (60,6%, $0,18 \pm 1,0$) en comparación a la primera etapa (48,2%, $1,81 \pm 3$). La comparación entre las etapas, de los días desde la fecha de inicio de síntomas hasta la confirmación del diagnóstico, evidenció una diferencia estadísticamente significativa, con un valor de t de Student = 16.119, $p=0,000$ con IC 95 % (1.435; 1.833).

Tabla 5. Casos pediátricos confirmados de COVID-19 según relación fecha de inicio de síntomas y fecha diagnóstica. Cuba, marzo del 2020 – marzo del 2021.

Fecha inicio síntomas y diagnóstico	Total (n=587)		Etapas			
			I (n=313)		II (n=274)	
	No.	%	No.	%	No.	%
Menor de 5 días	317	54,0	151	48,2	166	60,6
De 5 a 10 días	238	40,5	145	46,3	93	33,9
Mayor 10 días	32	5,5	17	5,5	15	5,5
Media \pm SD	$0,36 \pm 1,5$		$1,81 \pm 3,0$		$0,18 \pm 1,0$	

Porcentaje calculado del total por columna

t de Student = 16.119 $p=0.000$ IC 95 % (1.435;1.833)

La Tabla 6 resume la distribución de los pacientes confirmados de COVID-19 según las comorbilidades asociadas. En sentido general, la presencia de comorbilidades no fue frecuente, casi la totalidad de los pacientes (98,2%) no tenían comorbilidades previas al momento del diagnóstico de COVID-19. Seguido en orden de frecuencia, la presencia de una comorbilidad y la asociación de dos o más comorbilidades se constató solamente en el 1,6% y 0,2% de los casos respectivamente.

Al estudiar la serie de casos por etapas epidemiológicas, se evidenció el predominio de los pacientes con antecedentes de salud, previa confirmación de la infección en ambas etapas; 99,1% (segunda etapa) y 91,3% (primera etapa). En la segunda etapa, se comprobó que la presencia de una (0,7%) o más comorbilidades (0,2%), mostró una reducción porcentual respecto a la primera etapa de la epidemia.

Las comorbilidades o enfermedades más frecuentes en el primer año de la epidemia en Cuba fueron las enfermedades respiratorias crónicas (0,9%), seguidas de las afecciones cardiovasculares (0,2%) y oncohematológicas (0,14%). La primera etapa, mostró resultados similares en cuanto a la presencia de comorbilidades respiratorias (4,6%) y cardiovasculares (1,7%); las comorbilidades neurológicas y la malnutrición por defecto (0,8%) desplazaron las enfermedades oncohematológicas previas. En la segunda etapa de este estudio fue evidente la disminución de la presencia de comorbilidades. Las enfermedades respiratorias crónicas (0,4%) y oncohematológicas (0,14%) marcaron esta etapa epidemiológica.

En la serie estudiada se halló diferencias estadísticamente significativas entre ambas etapas, excepto en las enfermedades oncohematológicas ($p=1,000$), nefrológicas ($p=0,381$), autoinmunes ($p=0,302$) y genéticas ($p=0,213$).

Tabla 6. Casos pediátricos confirmados de COVID-19 según comorbilidades. Cuba, marzo del 2020 – marzo del 2021.

Comorbilidad	Total (n= 7676)		Etapas				Valor p
			I (n= 868)		II (n= 6808)		
	No.	%	No.	%	No.	%	
Ninguna	7541	98,2	793	91,3	6748	99,1	0,000
Una	121	1,6	68	7,9	53	0,7	0,000
Dos o más	14	0,2	7	0,8	7	0,2	0,000
Enfermedades							
Respiratoria crónica	71	0,9	40	4,6	31	0,4	0,000
Cardiovasculares	19	0,2	15	1,7	4	0,05	0,000
Oncohematológica	11	0,14	1	0,1	10	0,14	1,000
Neurológicas	10	0,1	7	0,8	3	0,04	0,000
Malnutrición defecto	10	0,1	7	0,8	3	0,04	0,000
Digestivas	7	0,09	4	0,4	3	0,04	0,004
Endocrinometabólica	4	0,05	3	0,3	1	0,01	0,005
Malnutrición por exceso	4	0,05	3	0,3	1	0,01	0,005
Nefrológicas	4	0,05	1	0,1	3	0,04	0,381
Autoinmunes	3	0,03	1	0,1	2	0,02	0,302
Genéticas	2	0,02	1	0,1	1	0,01	0,213
Otros: Dermatología, Oftalmología, Embarazo.	3	0,03	2	0,2	1	0,01	0,035

Porcentaje calculado del total por columnas

Como se ha expuesto en el cuerpo del documento, los pacientes confirmados, ingresados con reporte clínico asintomático (92,3%) fueron predominantes. No obstante, es válido destacar que la presentación clínica de la COVID-19 fluctuó desde una sintomatología florida y leve hasta formas graves de la enfermedad.

La Tabla 7 sintetiza, en los pacientes pediátricos estudiados y de forma comparativa, las manifestaciones clínicas al ingreso. La tos estuvo presente en el 2,2% de los casos confirmados, seguido en orden de frecuencia la rinorrea (1,8%), la obstrucción nasal y la fiebre (1,7%); otras manifestaciones clínicas fueron diagnosticadas en menor frecuencia. En la primera etapa, la obstrucción nasal (12,7%), la fiebre (10,5%) y la tos (10,4%) fueron los síntomas más frecuentes. En la segunda etapa, se evidenció una disminución porcentual de las manifestaciones clínicas. En orden de frecuencia la tos (1,2%), la rinorrea (0,9%) y la fiebre (0,6%) fueron los síntomas de mayor presencia.

La semiología y la anamnesis en Pediatría dependen del desarrollo del psicomotor y del lenguaje. La anamnesis en tercera persona y el rechazo a la exploración médica, son particularidades en los pacientes menores de cinco años que dificultan o imposibilitan la obtención de síntomas subjetivos. En la investigación de la epidemia, se detectó baja ocurrencia de cefalea (1%), odinofagia (0,7 %) y anosmia (0,6%), en pacientes con edades mayor o igual a cinco años. En esta serie fueron descartados dos pacientes mayores de cinco años por condición premórbida invalidante. El análisis comparativo por etapas, demostró que las menores frecuencias de cefalea (0,6%), odinofagia (0,4%) y anosmia (0,3%) fueron registradas en la segunda etapa de la investigación.

En cuanto a la frecuencia de los síntomas en las dos etapas estudiadas, se obtuvo diferencias significativas, observándose mayor porcentaje en la primera etapa, con excepción de la anorexia $p=0,120$.

Tabla 7. Casos pediátricos confirmados de COVID-19 según manifestaciones clínicas al ingreso Cuba, marzo del 2020 – marzo del 2021.

Manifestaciones clínicas al ingreso	Total (n=7676)		Etapas				Valor p
			I (n=868)		II (n=6808)		
	No	%	No	%	No	%	
Tos	174	2,2	91	10,4	83	1,2	0,000
Rinorrea	137	1,8	73	8,4	64	0,9	0,000
Fiebre	133	1,7	92	10,5	41	0,6	0,000
Obstrucción nasal	133	1,7	111	12,7	22	0,3	0,000
Polipnea	32	0,4	8	0,9	24	0,4	0,023
Diarrea	32	0,4	13	1,4	19	0,1	0,000
Estornudo	30	0,3	8	0,9	22	0,3	0,016
Lesiones en piel	11	0,1	9	1,0	2	0,02	0,000
Anorexia	11	0,1	3	0,3	8	0,1	0,120
Convulsiones	3	0,03	2	0,2	1	0,01	0,035
Manifestaciones clínicas al ingreso en pacientes mayor e igual a cinco años	(n=6003)		(n=686)		(n=5317)		Valor p
	No	%	No	%	No	%	
Cefalea	62	1,0	30	4,3	32	0,6	0,000
Odinofagia	44	0,7	22	3,2	22	0,4	0,000
Anosmia	38	0,6	18	2,6	20	0,3	0,000

Porcentaje calculado del total por columnas

Las manifestaciones clínicas al ingreso, constatadas en los casos pediátricos sintomáticos confirmados de COVID-19, se muestran en la Tabla 8. El primer año de la epidemia en el país se caracterizó por la presencia de síntomas respiratorios y fiebre en los casos sintomáticos.

La tos estuvo presente en el 29,6% de los casos sintomáticos confirmados, seguido en orden de frecuencia la rinorrea (23,3%), la obstrucción nasal y la fiebre (22,6%); otras manifestaciones clínicas fueron diagnosticadas en menor frecuencia.

La ocurrencia de tos, rinorrea y fiebre fueron las manifestaciones clínicas frecuentes en ambas etapas epidemiológicas estudiadas, observándose peculiaridades entre ellas. La primera etapa correspondió con la fase de transmisión autóctona, destacar en este periodo el incremento

porcentual de la obstrucción nasal (35,5%); fueron síntomas frecuentes en orden de frecuencia la fiebre (29,4%), tos (29,1%) y rinorrea (23,3%). Por su parte, la llegada de la cepa Beta, desencadenó la ola epidémica (segunda etapa), caracterizada en orden de ocurrencia por tos (30,3%), rinorrea (23,4%) y en menor frecuencia fiebre (14,9%). En esta etapa se evidenció un incremento en el número de casos con presencia de polipnea (8,7%), estornudos (8%) y diarreas (6,9%) en comparación con la etapa previa.

La diferencia fue significativa en el nivel 0,05 para las variables fiebre, obstrucción nasal, polipnea y estornudos entre las dos etapas.

Tabla 8. Manifestaciones clínicas al ingreso en los casos pediátricos confirmados de COVID-19 sintomáticos. Cuba, marzo del 2020 – marzo del 2021.

Manifestaciones clínicas al ingreso	Total (n=587)		Etapas				Valor p
			I (n=313)		II (n=274)		
	No	%	No	%	No	%	
Tos	174	29,6	91	29,1	83	30,3	0,817
Rinorrea	137	23,3	73	23,3	64	23,4	0,118
Fiebre	133	22,6	92	29,4	41	14,9	0,000
Obstrucción nasal	133	22,6	111	35,5	22	8,0	0,000
Polipnea	32	5,5	8	2,6	24	8,7	0,001
Diarrea	32	5,5	13	4,2	19	6,9	0,194
Estornudo	30	5,1	8	2,6	22	8,0	0,005
Lesiones en piel	11	1,9	9	2,9	2	0,7	0,108
Anorexia	11	1,9	3	0,1	8	2,9	0,152
Convulsiones	3	0,5	2	0,6	1	0,4	1,000
Manifestaciones clínicas al ingreso en pacientes mayor e igual a cinco años	(n= 460)		(n=253)		(n=207)		Valor p
	No	%	No	%	No	%	
Cefalea	62	13,4	30	11,8	32	15,4	0,323
Odinofagia	44	9,5	22	8,6	22	10,6	0,471
Anosmia	38	8,2	18	7,1	20	9,6	0,414

Porcentaje calculado del total por columnas

En la Tabla 9 se puede apreciar el comportamiento del Índice neutrófilo linfocito (INL) en los pacientes pediátricos confirmados. La alteración patológica del bioindicador no fue significativa, en el 99,6 % de los pacientes al ingreso hospitalario no se constató elevación del índice neutrófilo linfocito, lo cual traduce que el mayor porcentaje de los pacientes ingresa precozmente sin signos humorales de inflamación sistémica.

La baja positividad del bioindicador se evidenció tanto en la primera como en la segunda etapa, en el orden de 0,7 y 0,3% respectivamente. El análisis por etapas demostró resultados similares, el test exacto de Fischer (p 0,066) demostró que no hay significación estadística entre las dos etapas del estudio.

Tabla 9. Casos pediátricos confirmados de COVID-19 según índice neutrófilo linfocito al ingreso. Cuba, marzo del 2020 – marzo del 2021.

Índice neutrófilo linfocito ≥ 3	Total (n=7676)		Etapas				Valor p*
			I (n=868)		II (n=6808)		
	No.	%	No.	%	No.	%	
SI	26	0,4	6	0,7	20	0,3	0,066
No	7650	99,6	862	99,3	6788	99,7	

Porcentaje calculado del total por columnas

Test exacto de Fisher

3.2 Asociación de los parámetros clínicos, humorales y radiológicos con la severidad de la enfermedad

Del total de pacientes diagnosticados, 38 ingresaron en UCIP con cuadros clínicos moderados (71%) y severos (29%), lo cual se corresponde con el 0,49 % del total de pacientes pediátricos confirmados.

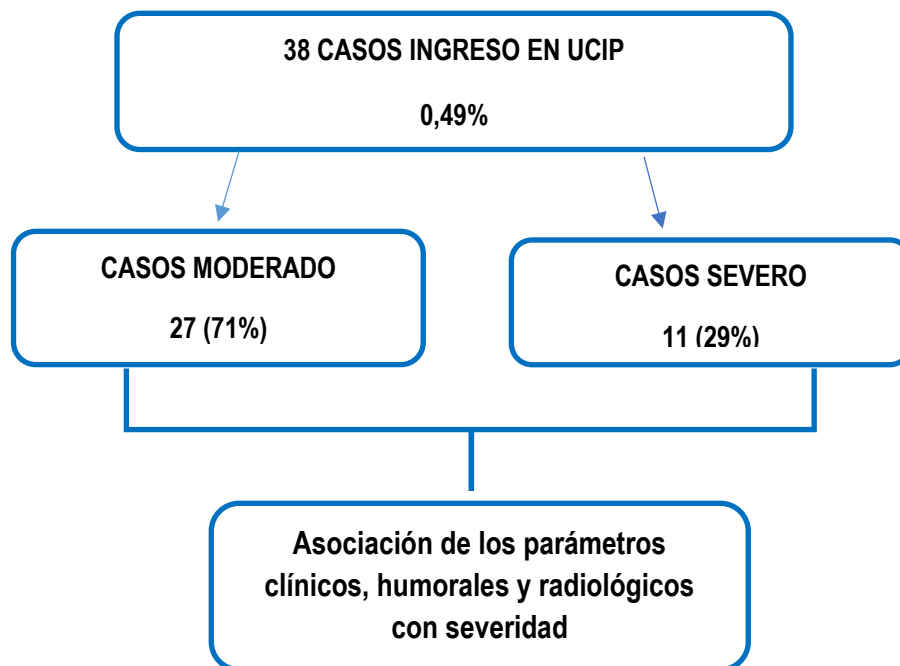


Figura 3. Diagrama de inclusión de casos graves ingresados en Unidad de Cuidados Intensivos. Cuba, marzo 2020 a marzo 2021.

En la Tabla 10 se muestra la distribución de casos pediátricos confirmados de COVID-19 severo y moderado según clínica de gravedad al ingreso en Cuidados Intensivos. La polipnea como signo clínico de gravedad estuvo presente en el 73,7% de los casos recepcionados en UCIP; la misma constituyó un signo clínico de relevancia en los diagnósticos realizados en el primer año epidémico, en la población pediátrica cubana. Al ingreso en UCIP la polipnea se constató en el 100% de los casos severos y en el 62,9% de los casos moderados.

La sepsis (44,7%) y la neumonía (36,8%) fueron los diagnósticos clínicos de gravedad más frecuentes en el periodo estudiado, seguido en orden de ocurrencia la insuficiencia respiratoria (26,3%) y el shock (23,6%).

En los pacientes con reporte clínico severo de COVID-19 se observó que la sepsis e insuficiencia respiratoria fueron los diagnósticos de gravedad más frecuentes (54,5%), seguido por el shock

(45,4%). En los pacientes con reporte clínico moderado de la enfermedad, se constató la mayor ocurrencia de sepsis y neumonía (40,7%).

El Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) entidad clínica asociada a tórpida evolución y mortalidad, se presentó solo en el 7,9% del total de casos que ingreso en UCIP. El análisis por grupo de reporte según la gravedad clínica del paciente, mostró que en el 27,2% de los casos severos se diagnosticó el SDRA.

Con relación a las manifestaciones clínicas, se observó diferencia significativa en el shock, la polipnea, la insuficiencia respiratoria y el SDRA ($p < 0,05$), observándose mayor frecuencia en los casos severos. Vale destacar, que en esta serie de casos no se reportaron defunciones.

Tabla 10. Casos pediátricos confirmados de COVID-19 severo y moderado según manifestaciones clínicas al ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos. Cuba, marzo del 2020 – marzo del 2021.

Clínica de gravedad	Total (n=38)		Severo (n=11)		Moderado (n=27)		Valor p**
	No.	%*	No.	%*	No.	%*	
Polipnea	28	73,7	11	100,0	17	62,5	0,037
Sepsis	17	44,7	6	54,5	11	40,7	0,491
Neumonía	14	36,8	3	27,2	11	40,7	0,488
Insuficiencia respiratoria	10	26,3	6	54,5	4	14,8	0,019
Shock	9	23,6	6	54,5	3	11,1	0,009
Enfermedad diarreica aguda	6	15,8	2	18,1	4	14,8	1,000
Disfunción neurológica	5	13,2	2	18,1	3	11,1	0,615
Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo	3	7,9	3	27,2	0	0,0	0,019

* Porcentaje calculado del total por columnas.

**Test exacto de Fisher

En la Tabla 11 se refleja el tiempo de positividad del PCR en los pacientes pediátricos confirmados con reporte clínico moderado y severo de la enfermedad. Del total de casos estudiados ingresados en UCIP, el 68,5% mantuvo positividad del PCR entre seis a diez días de la confirmación diagnóstica. En sentido general, la positividad del PCR entre los primeros seis a diez días del

diagnóstico de COVID-19, fue más frecuente tanto en pacientes con cuadro severo (81,9%) como moderado (63%). Importante señalar que ningún paciente con cuadro severo negativizó antes de los cinco días de ser confirmado.

La media de días por casos pediátricos en el primer año de la epidemia ($9 \pm 4,0$), mostró resultado similar a la registrada en los pacientes con clínica moderada de la enfermedad. En los pacientes con clínica severa de la enfermedad la media calculada fue $8,6 \pm 3,0$.

Tabla 11. Tiempo de positividad del PCR en los pacientes pediátricos confirmados con reporte clínico moderado y severo de COVID-19.

Tiempo de positividad del PCR	Total (n=38)		Severo (n=11)		Moderado (n=27)	
	No.	%*	No.	%**	No.	%**
≤ 5 días	4	10,5	0	0,0	4	14,8
6 – 10 días	26	68,5	9	81,9	17	63,0
≥ 11 días	8	21,0	2	18,1	6	22,2
Media \pm SD**	$9 \pm 4,0$		$8,6 \pm 3,0$		$9 \pm 4,0$	

* Porcentaje calculado del total por columnas

** Media de días por casos pediátricos

En la Tabla 12 se exponen los casos pediátricos confirmados de COVID-19 clasificados severo y moderado, según el resultado de los biomarcadores y patrón radiológico al ingreso en UCIP en el periodo estudiado. La positividad del Dímero D (55,2%) y la elevación del índice neutrófilo linfocito mayor o igual a 3 (52,6%) se comportaron como los bioindicadores de mayor ocurrencia al ingreso en UCIP. Seguido en orden de frecuencia destacan la elevación de la LDH (47,3%) y la ferritina sérica (42,1%).

El análisis realizado según la gravedad mostró que el mayor porcentaje de alteraciones de los bioindicadores correspondió a los enfermos severos, con excepción de la leucocitosis (18,2% enfermos severos y 33,3% enfermos con clínica moderada). La positividad del Dímero D y

elevación del índice neutrófilo linfocito mayor o igual a 3 fueron los biomarcadores más elevados tanto en los pacientes con clínica severa (ambos 81,8%) como moderada (44,4% y 40,7% respectivamente).

No se evidenció diferencias significativas en los bioindicadores entre los pacientes con presentación severa y moderada de la enfermedad, excepto en la dosificación de ferritina ($p = 0,028$) e índice de neutrófilo linfocito mayor o igual a 3 ($p = 0,052$), calculados por el test exacto de Fisher y prueba de Ji cuadrado de homogeneidad respectivamente.

Si bien el diagnóstico de COVID-19 es microbiológico, las técnicas de imagen tienen un papel importante al apoyar el diagnóstico, graduar la gravedad de la enfermedad, guiar el tratamiento, detectar posibles complicaciones y valorar la respuesta terapéutica. La radiografía de tórax es generalmente la primera prueba de imagen en los pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19 por su utilidad, disponibilidad y bajo coste, aunque es menos sensible que la tomografía computarizada. La recomendación actual de la gran mayoría de las sociedades científicas y asociaciones radiológicas es que las pruebas de imagen no deben emplearse como herramientas de detección de la COVID-19, sino que deben reservarse para la evaluación de complicaciones.

152,154-157

En la investigación se definieron cuatro presentaciones radiográficas inicial en los pacientes pediátricos confirmados COVID -19 al ingreso en UCIP. ¹⁵² En la serie estudiada se identificó con mayor representatividad el patrón radiológico típico caracterizado por distribución reticular, opacidades vidrio deslustrados, consolidaciones mal definidas, broncograma aéreo (42,1%), seguido por el patrón radiológico normal (39,5%). El 45,5% de los pacientes con presentación severa de COVID-19 no mostró alteraciones radiológicas iniciales, el 36,3% ingreso en UCIP con un patrón radiográfico típico. Importante destacar que ningún paciente en este grupo curso con masa pulmonar miliar, cavitación, pleuresía, obliteración de senos o cisuritis, presentaciones que se corresponden con patrones atípicos de la enfermedad.

El mayor reporte en los casos que ingresaron en UCIP con criterio de enfermedad de moderada gravedad, se correspondió con el patrón radiográfico típico (44,4%) seguido en orden de frecuencia las radiografías sin alteraciones (37%), llamativo que el 7,4% de los pacientes curso con patrón radiológico atípico de la enfermedad. No se constataron diferencias significativas en relación a los cuatro patrones radiológicos y la gravedad de los pacientes al obtenerse un valor de $p > 0.5$ en cada uno de ellos.

Tabla 12. Casos pediátricos confirmados de COVID-19 severo y moderado según biomarcadores y patrón radiológico al ingreso en Cuidados Intensivos. Cuba, marzo del 2020 – marzo del 2021

Biomarcadores iniciales	Total (n=38)		Severo (n=11)		Moderado (n=27)		Valor p
	No.	%	No.	%	No.	%	
Leucocitosis	11	28,9	2	18,2	9	33,3	0,452*
Leucopenia	11	28,9	5	45,5	6	22,2	0,238*
INL ≥ 3	20	52,6	9	81,8	11	40,7	0,052**
Ferritina elevada	16	42,1	8	72,7	8	29,6	0,028
Dímero D positivo	21	55,2	9	81,8	12	44,4	0,156**
IL-6 elevada	15	39,5	7	63,6	8	29,6	0,073*
LDH elevada	18	47,3	8	72,7	10	37,0	0,101**
Patrón radiográfico inicial							
Normal	15	39,5	5	45,5	10	37,0	0,721*
Típico	16	42,1	4	36,3	12	44,4	0,729*
Indeterminado	5	13,1	2	18,2	3	11,2	0,607*
Atípico	2	5,3	0	0,0	2	7,4	1,000*

* Porcentaje calculado del total por columnas

*test exacto de Fisher, **Ji cuadrado de homogeneidad

La Tabla 13 muestra la distribución de casos pediátricos según gravedad por edad y sexo. El análisis detallado de la misma evidenció que la edad promedio de los pacientes con reporte severo fue $8,0 \pm 7,2$ años, mientras que en los pacientes con reportes leves la edad promedio fue $10,4 \pm 6,7$. No existe diferencia significativa en cuanto a la edad promedio entre pacientes con clínica severa y leve de la enfermedad ($p=0.060$, IC 95%: -0,105; 4,905)

La distribución proporcional según el sexo biológico, exhibió los mayores porcentajes en el sexo masculino (55,3%) en los casos diagnosticados severos, en la serie de casos con reporte clínico

leve se observó un incremento porcentual en el sexo femenino (52,1%). No se evidenció diferencia significativa (Ji Cuadrado 0,103) con un valor de p 0,748.

Tabla 13. Distribución de casos pediátricos según gravedad por edad y sexo. Cuba, marzo del 2020 – marzo del 2021.

Variables	Severos	Leves	t Student diferencia	Valor p	IC
Edad (promedio)	8,0±7,2	10,4±6,7	2,4	0,060	-0,105;4,905
Sexo	No	No (%)	Ji Cuadrado	Valor p	
Masculino	21 (55,3)	58(47,9)	0,103	0,748	
Femenino	17(44,7)	63 (52,1)			

La Tabla 14 relaciona los casos pediátricos según gravedad y variables clínicas, índice neutrófilo linfocito mayor o igual a 3 y radiografía inicial. Al obtener los resultados del OR, se aprecian intervalos de confianza acompañados de la estimación puntual que son muy amplios, la autora considera que la baja incidencia de las variables clínicas estudiadas en los casos leves es posible que repercutan en este resultado, a pesar de mostrar una significación estadística. Por ello, se hará referencia al límite inferior como veces de probabilidad mínima que se pudiera presentar en los casos expuestos a estos factores. Se recomiendan estudios posteriores que abunden en estos resultados.

La probabilidad de que los niños enfermos de COVID-19 tengan una enfermedad severa es 5,1 IC(2,3;11,2) veces mayor en aquellos que presentan fiebre, 40,2 IC(como mínimo 12,3) veces más en los que presentan polipnea, 4,7 (2,2;10,3) veces más en los que tienen comorbilidades, 32,0 IC(como mínimo 3,8) veces más en los que tienen enfermedades neurológicas, 67,7 IC(como mínimo 3,8) veces más en los que presentan enfermedades oncohematológicas, 61,5 IC (como mínimo 15,2) veces más en aquellos con índice ≥ 3 inicial y 38 IC(como mínimo 12,7) veces más en los que tienen radiografía positiva, todas con respecto a los casos leves.

La presencia de polipnea, la afección neurológica u oncohematológica previa, así como la elevación del índice neutrófilo linfocito y las alteraciones radiográficas exponen al paciente pediátrico al mayor riesgo de enfermar severamente.

Tabla 14. Distribución de casos pediátricos según gravedad y variables clínicas, índice neutrófilo linfocito y radiografía. Cuba, marzo del 2020 – marzo del 2021.

Variables clínicas	Severos n=38(%)	Leves n=121(%)	Valor p	OR	(IC:95 %)
Fiebre	25 (65,8)	33 (27,3)	0,000*	5,1	(2,3; 11,2)
Tos	9 (23,7)	34 (28,1)	0,593	0,8	(0,3;1,8)
Obstrucción nasal	6 (15,8)	11 (9,1)	0,387	1,9	(0,6; 5,5)
Polipnea	22 (57,8)	4(3,3)	0,000*	40,2	(12,3;131,7)
Diarrea	2 (5,3)	4 (3,3)	0,097	4,6	(1,0;19,4)
Cefalea	2 (5,3)	15 (12,4)	0,347	0,4	(0,1;1,8)
Comorbilidades	21 (55,3)	25 (20,7)	0,000*	4,7	(2,2;10,3)
Dos o más comorbilidades	6 (15,8)	9 (7,4)	0,223	2,3	(0,8;7,0)
Cardiovasculares	2 (5,3)	3 (2,5)	0,292	6,6	(0,6;74,4)
Malnutrición	1 (2,6)	5 (4,1)	0,949	0,6	(0,1;5,5)
Neurológicas	10 (21,0)	1 (0,8)	0,000*	32,0	(3,8;265,8)
Respiratorias	7 (18,4)	18 (14,9)	0,560	1,2	(0,5;3,4)
Oncohematológicas	8 (21,1)	0 (0,0)	0,000*	67,7	(3,8; 1206,0)
Índice ≥ 3 inicial	22 (61,8)	2 (0,9)	0,000*	61,5	(15,2;249,1)
Radiografía positiva	34	20	0,005*	38,0	(12,7;113,0)

*p < 0,05

CAPÍTULO IV. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

CAPÍTULO IV. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.

4.1 Comportamiento clínico epidemiológico de la COVID-19 en población pediátrica cubana por etapas de la organización del enfrentamiento en el primer año de la epidemia

Esta investigación es la primera realizada de alcance nacional, que evidencia el comportamiento por provincias y a nivel de país de la epidemia de COVID-19, en la población pediátrica cubana; la misma constituye una herramienta de incalculable valor histórico, así como de preparación para venideros eventos epidemiológicos y emergencias sanitarias a nivel territorial y de país.

Los resultados de este estudio muestran que la población pediátrica confirmada de COVID-19 durante el primer año epidémico en Cuba, representó aproximadamente la décima parte de los pacientes notificados en el país en igual período. Las mayores tasas de incidencia de COVID-19 se registraron en la segunda etapa del enfrentamiento. Los pacientes de 15 a 18 años revelaron las tasas más elevadas en ambas etapas; en la primera etapa seguido en orden de frecuencia se encuentran los pacientes de 10 a 14 años, desplazados por los menores de un año en la segunda etapa epidemiológica. Con respecto al sexo, esta serie mostró una tasa de incidencia superior en el sexo femenino, en ambas etapas se observó una proporción similar. La Habana resultó ser la provincia con mayor incidencia, solo superada por la provincia de Pinar del Río en la primera etapa. La investigación visualizó el comportamiento de la infección por SARS-CoV-2 en edades pediátricas en Cuba. La representatividad provincial permitió desagregar la información territorialmente, brindando información útil a las autoridades sanitarias y científicas, lo que traduce su alto valor agregado.

La revisión documental sobre el tema muestra disímiles resultados. A inicios de la pandemia se reiteraba que la COVID-19 era poco común en edades pediátricas, en particular en las primeras edades.^{31-34,39,40} En febrero del 2020 el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades de China, informaba que en población de 0 a 19 años, se había diagnosticado alrededor del uno

por ciento del total de casos. Cifras similares se reportaban en otros países, donde se consideraba la COVID-19, como una enfermedad leve en niños y adolescentes.^{31-33,158}

Autores concuerdan que la infección por SARS-CoV-2 afecta a la población pediátrica de todas las edades incluyendo los neonatos, no obstante coinciden en que los casos reportados en edades pediátricas son menos frecuentes en comparación con la población adulta contagiada.¹⁵⁸⁻¹⁶² En estudios poblacionales de seroprevalencia y supresión vírica del SARS-CoV-2, se ha investigado en niños y adolescentes el proceso de infección respecto al ritmo del mismo en los adultos, los resultados han sido mixtos.^{160,161} Revisiones sistemáticas estimaron que los infantes menores de 10 años eran menos susceptibles que los niños mayores y los adultos, aunque la seroprevalencia en adolescentes parece similar a la de los adultos.^{162,163} Un meta análisis de 32 estudios comparando 41 640 niños y adolescentes con 268 945 adultos, evidenció la baja susceptibilidad de infección por SARS-CoV-2 de la población infantil respecto a los adultos con un odds ratio 0.56.¹⁶² Estudio de seroprevalencia realizado en Islandia, divulgado el 11 de junio de 2020, describió que ningún niño menor de 10 años de edad presentaba signos y síntomas de contagio.¹⁶⁴ Es necesario acotar posibles sesgos, teniendo en cuenta que los datos fueron tomados al comienzo de la pandemia, donde la muestra de infantes tomada para las pruebas de detección del virus fue menor dado los protocolos vigentes en esa área geográfica.

En líneas generales, el comportamiento de la pandemia ha sido similar a nivel global. No obstante, el nivel socioeconómico del país, las estrategias de control adoptadas (mitigación de la pandemia o la estrategia COVID cero), la edad y las comorbilidades de la población, las aglomeraciones poblacionales, la mayor o menor rapidez en alcanzar una cobertura adecuada de vacunación o la irrupción y la prevalencia de sucesivas variantes del virus, han conformado diferentes perfiles epidémicos en las diferentes áreas geográficas.^{10,165} Serrano y coautores¹⁶⁵ publicaron estudio sobre el impacto de la COVID-19 en la población española, la incidencia acumulada de infección calculada reveló los valores más elevados en los grupos de menor edad tanto en el subperíodo

Ómicron (15,75% en el grupo etario de 5-9 años vs. 4,69% en el grupo de 70-79 años) como en el sub período Delta (1,58% en el grupo etario de 5-9 años vs. 0,39% en el de 80-89 años). Por el contrario, las tasas de letalidad eran más elevadas en los grupos etarios de mayor edad, independientemente de la variante predominante.

La menor susceptibilidad de la población pediátrica a enfermar y desarrollar cuadros severos de COVID-19, podría atribuirse a varios factores no excluyentes, entre los que destacan una menor expresión de los receptores celulares ECA2, una respuesta inflamatoria equilibrada ante la infección, una menor prevalencia de comorbilidades y la existencia de protección cruzada por el padecimiento previo de infecciones respiratorias de vías altas causadas por los coronavirus endémicos. ^{10,40,163}

Las características demográficas de los pacientes estudiados en esta investigación, son congruentes con reportes internacionales publicados. ^{23, 25, 92, 166-171} Zhun y coautores ⁸ encontraron más población femenina contagiada en serie publicada sobre el tema. Por su parte, Dong y coautores ⁴⁰ estudiaron las características epidemiológicas y los patrones de transmisión de 2 143 pacientes pediátricos con COVID-19; concluyeron que los niños de todas las edades fueron susceptibles a COVID-19, no encontraron diferencias de género significativas. La transmisión de persona a persona ha sido identificada en revisiones sistemáticas, lo cual explica que la distribución de los casos de COVID-19 de los niños y adolescentes, varió con el tiempo y el espacio, concentrándose la mayoría de los pacientes en urbanizaciones y sus alrededores. ^{40, 161,} Ante la emergencia sanitaria la Facultad Latinoamericana de Ciencias Sociales de la Universidad de La Habana, elaboró el proyecto “La COVID-19 en niños y adolescentes cubanos”, que abarcó de la semana epidemiológica 12 del 2020 a la 22 del 2022, con la finalidad de documentar las características epidemiológicas y de la difusión temporal y territorial de la epidemia de la COVID-19 en niños y adolescentes cubanos. Según los autores de la investigación, las diferencias por

sexo no fueron significativas durante la epidemia y las tasas de incidencia más elevadas se reportaron en municipios que contienen capitales provinciales.¹⁷²

Si bien actualmente el panorama mundial muestra una morbilidad y mortalidad por COVID -19 disminuida, las desigualdades sociales e incapacidad de dar respuesta a emergencias sanitarias son crecientes. La OMS y OPS recomiendan a los Estados Miembros continuar fortaleciendo la vigilancia de las enfermedades respiratorias tipo influenza, SARS-CoV-2 entre otras e insta al reporte semanal de los datos a través de las plataformas FLUNET - FLUID de los organismos sanitarios internacionales.¹⁷³

La epidemia de COVID -19 en Cuba, ha demostrado que la infección por SARS-CoV-2 impacta con menor morbilidad y mortalidad en niños y adolescentes en comparación a adultos.^{110,174,175}

Los resultados de esta investigación, muestran que en la mayoría de los pacientes pediátricos confirmados de COVID- 19 durante el primer año de la epidemia en Cuba, no se registraron comorbilidades previas e ingresaron asintomáticos a las instituciones de salud. La enfermedad sintomática en esta serie de casos, se caracterizó por tos, rinorrea, fiebre y obstrucción nasal; vale destacar, que el mayor porcentaje de los casos se confirmó en los primeros cinco días del inicio de los síntomas. La sistematización de las variables estudiadas en las dos etapas epidemiológicas permitió identificar y describir los patrones clínicos de la enfermedad.

Desde el inicio de la pandemia, la expansión de publicaciones que articulaban la COVID-19 con múltiples temas fue creciente. En el contexto foráneo, varios autores investigaron sobre el tema, lo cual ha tributado a publicaciones científicas de alto rigor.^{22,31-33,37,40,66,161}

Estudios sobre el comportamiento clínico epidemiológico fueron llevados a cabo por diferentes investigadores. Zhun N y coautores ⁸, Wu Z y coautores ²⁰, Chaolin H y coautores ²⁹, Li X y coautores ⁶⁵, Zheng F y coautores ¹⁷⁶, Lu X y coautores ¹⁷⁷ y Li Y y coautores ¹⁷⁸ en series estudiadas evidenciaron baja frecuencia de comorbilidades asociadas, escasa expresividad clínica, síntomas leves como fiebre, tos y rinorrea. El SIMS es otra forma de expresión de infección

por SARS-CoV-2 de mayor gravedad, pero habitualmente con buen pronóstico tras diagnóstico precoz y requiriendo frecuentemente ingreso en UCIP, esta investigadora no reportó casos de SIMS en el periodo estudiado.

Wei M y coautores ¹⁷⁹ realizaron un estudio retrospectivo en China, donde identificaron nueve lactantes hospitalizados diagnosticados con infección por SARS-CoV-2, entre el 8 de diciembre de 2019 y el 6 de febrero de 2020; del total de pacientes estudiados. siete correspondieron al sexo femenino El tiempo entre el ingreso y el diagnóstico en esta serie de casos, fue de 1 a 3 días, las familias de los nueve lactantes tenían al menos un familiar infectado, y la infección del lactante se produjo después de la infección de los miembros de la familia. La fiebre fue el signo clínico de mayor ocurrencia, ninguno paciente requirió cuidados intensivos o ventilación mecánica ni presentó complicaciones graves. Liu W y coautores ³⁹ realizaron un análisis retrospectivo en 366 pacientes menores de 16 años, hospitalizados en Wuhan en enero del 2020, por infección respiratoria; el 1,6% de los casos resultó positivo al SARS-CoV-2. Aunque la edad registrada en el estudio fue menor, hubo coincidencia en cuanto a la sintomatología inicial de fiebre y tos.

Otra revisión sistemática, identificó el curso asintomático o con sintomatología leve de la infección en el 90% de los pacientes, el tiempo medio entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico reportado fue de 2 días (0-42 días). ⁴⁰ Piznyur y coautores ¹⁶⁹ estudiaron 585 pacientes hospitalizados entre marzo de 2020 y diciembre de 2021 con diagnóstico de COVID-19, la forma leve de la enfermedad con predominio de manifestaciones respiratorias fue constatada en el 71,8 % de los casos y solo el 8,4 % de los mismos se recogió el antecedente de enfermedad o comorbilidad previa. La primera ola pandémica de COVID-19 en la comunidad española de Navarra, fue investigada por Castilla y coautores ¹⁸⁰; la mediana del periodo de incubación fue estimada en 5,1 días y en la mayoría de los casos la enfermedad fue leve, ambos resultados son similares a los presentado por la autora. La tos y los problemas de digestivos, como manifestaciones clínicas, fueron predominantes en un estudio italiano ¹⁸¹

Por otra parte, un reporte neoyorquino sitúa la tos (79,4 %), la fiebre (77,1 %) y la disnea (56,5 %), como sintomatología clínica frecuente de la enfermedad.¹⁸² En los países sudamericanos, se reportó un incremento de casos infectados en población pediátrica. En un metaanálisis que incluyó 62 estudios y tres revisiones, con un tamaño muestral de 7480 niños, con edad media ponderada de 7,6 años; se evidenció que el 42,5% de los pacientes manifestaron síntomas leves de la enfermedad, seguido en orden de ocurrencia las manifestaciones moderadas en el 39,6% de los pacientes. Los síntomas descritos con mayor frecuencia fueron fiebre (51,6%) y tos (47,3%), seguido por síntomas digestivos, síntomas de infección respiratoria alta y cefaleas.¹⁸³ Los cuadros clínicos menos graves que cursan principalmente con tos, fiebre, cefalea y malestar general con evolución favorable y altas prevalencias de asintomáticos fueron hallazgos comunes en otros estudios publicados. ^{184,185}

El índice neutrófilo linfocito, es un método sencillo para evaluar la presencia de inflamación, al asociarse a niveles de citoquinas proinflamatorias. No obstante, esta investigadora solo encontró referencias del mismo en pacientes graves ¹⁸⁶⁻¹⁸⁸. En opinión de esta autora, la no uniformidad de protocolos internacionales, condujo a que la solicitud del mismo estuviera en relación con el criterio médico.

Se realizó una revisión bibliográfica exhaustiva de las publicaciones médicas relacionadas con el tema, los resultados de esta investigación coinciden con literatura consultada y discutida en este capítulo. La sintomatología clínica de los pacientes confirmados de COVID-19 en edades pediátricas, no difiere de las infecciones respiratorias virales comunes. La infección tiene un espectro clínico variable que va desde formas asintomáticas y sintomáticas leves, hasta casos graves. El tiempo estimado entre inicio de síntomas y diagnóstico, así como resultado del índice neutrófilo leucocitos son difíciles de comparar; teniendo en cuenta que los criterios de hospitalización, pesquiasaje, disponibilidad de exámenes humorales y virológicos y la accesibilidad a los servicios de salud dependen de cada país.

En el caso concreto de la epidemia en Cuba, se reconocen momentos epidemiológicos determinados por el predominio de la variante del virus que circulaba en la población.^{123,156,189} Hay que destacar, que la autora no hace referencia a estudios nacionales en edades pediátricas; esta investigación tiene un carácter nacional por lo que los resultados coinciden en tiempo y persona.

4.2 Asociación de los parámetros clínicos, humorales y radiológicos con la severidad de la enfermedad

Los estudios enfocados sobre la COVID-19 en edades pediátricas son menores en comparación a aquellos que estudian a toda la población en general, esto debido a la menor cantidad de datos disponibles y a la dificultad de detección de esta enfermedad.¹⁹⁰ En el transcurso de la pandemia la información adquirió dimensiones sorprendentes por su volumen, inmediatez y, progresivamente, por su calidad y carácter colaborativo, lo cual sin dudas dotó de herramientas necesarias para el enfrentamiento a la emergencia epidemiológica. La población pediátrica no se ha visto tan afectada como otros grupos de edad, la mayoría de las infecciones han sido leves o asintomáticas, con un número pequeño de pacientes con formas clínicas potencialmente graves. Por ello, gran parte de la evidencia disponible tanto la observacional como la experimental, se refiere a población adulta.^{174,175}

Esta investigación evidenció que la proporción de pacientes pediátricos hospitalizados en UCIP durante la etapa estudiada fue baja. La polipnea fue el signo clínico más constatado en los pacientes al ingreso en UCIP, la sepsis y la neumonía fueron las entidades clínicas de mayor ocurrencia en la serie de casos presentada.

Esta investigadora encontró similitudes en cuanto a los resultados del estudio y las publicaciones internacionales. El predominio de formas asintomáticas y leves con evolución favorable, asociado a baja necesidad de ingresos en UCIP y muy baja letalidad; son resultados hallados.^{40,168,193,194}

De igual forma, la autora consultó estudios sobre la presentación grave de la enfermedad. Un estudio de cohortes publicado por Solito y coautores ¹⁵⁹, que incluyó pacientes pediátricos confirmados ingresados en un hospital infantil de tercer nivel en España, reportó como causas más frecuentes de ingreso en UCI, el Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico y la enfermedad respiratoria aguda siendo la mortalidad extremadamente baja. La neumonía, como entidad nosológica frecuente en cuadros graves, fue citada por Castilla y coautores ¹⁸⁰ mientras Piznyur y coautores ¹⁶⁹ identificaron la presentación gastrointestinal como manifestación severa de la enfermedad.

Aunque la literatura recoge un incremento de casos de enfermedad de Kawasaki incompletos o atípicos, con tendencia hacia el síndrome de activación macrofágica, SIMS e ingreso a UCIP; en esta serie no se evidenció. Hay que tener en cuenta, que los primeros ocho casos pediátricos con diagnóstico de SIMS, se reportaron en Inglaterra en mayo del 2020; periodo en el cual ya había concluido el horizonte temporal de estudio. ³⁶

La RT-PCR para el SARS-CoV-2 en muestras de secreciones nasofaríngeas es considerada como estándar de referencia con niveles de sensibilidad y especificidad superiores a otras técnicas. En la vigilancia de varios países, los niños suelen representar hasta el 15% de los casos confirmados por laboratorio. El umbral de ciclo (Ct) se refiere al número de ciclos en un ensayo de RT-PCR necesarios para amplificar el ARN viral para alcanzar un nivel detectable. Sin embargo, la aplicación clínica de la Ct es incierta teniendo en cuenta que no existe validación sobre el uso de Ct como guía terapéutica. Amaya y coautores ¹⁸³ no encontraron diferencias en el promedio y el rango de los valores de Ct en relación a la presencia de síntomas. No obstante, al no ser identificados por la autora, estudios donde se analicen específicamente la relación entre el tiempo de positividad del RT-PCR en días y la severidad clínica, no fue posible establecer comparaciones con los resultados de esta serie.

Los biomarcadores hematológicos, hemostáticos, bioquímicos e inflamatorios, son cardinales en la orientación diagnóstica, estratificación de la gravedad de la infección y selección de opciones terapéuticas. La revisión documental sobre el tema, identificó como principales biomarcadores asociados a la severidad la elevación de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH), el índice neutrófilos linfocitos (INL), así como ferritina, IL-6 y Dímero D. La ferritina se ha asociado con una mayor gravedad de la enfermedad y la hospitalización en los pacientes de COVID-19, los pacientes con enfermedades graves y mortales han aumentado significativamente el recuento de glóbulos blancos y han disminuido el recuento de linfocitos y plaquetas en comparación con los que no tienen enfermedades graves y los supervivientes ^{186,195,196}

Según Campo-Martínez y coautores ¹⁹⁷ los pacientes con COVID-19 en estado crítico desarrollan manifestaciones de shock, acidosis metabólica grave, disfunción orgánica, así como lesión pulmonar severa. Las citocinas proinflamatorias y quimiocinas, incluido el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa, la interleucina 1 β (IL-1 β), la IL-6, el factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos, la proteína 10 inducida por interferón gamma, y los macrófagos inflamatorios están significativamente elevados en estas situaciones de estrés metabólico. La literatura reconoce la elevación de la proteína C reactiva, procalcitonina, dímero D, ferritina e interleucina-6 como biomarcadores con mayor sensibilidad para disfunción orgánica y mortalidad; los mismos se relacionaron a mayor número de días de estancia hospitalaria, días en UCIP y de días de ventilación mecánica invasiva. ^{186,187,196,} De igual modo, otros estudios publicados al respecto, revelan que en casos graves de COVID-19 existe una respuesta inmunitaria hiperactivada donde los valores de la IL-6 predicen la gravedad de la enfermedad y la ferritina se relaciona con estado proinflamatorio. ¹⁹⁸⁻¹⁹⁹

La radiografía de tórax, es generalmente la primera prueba de imagen en los pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19 por su utilidad, disponibilidad y bajo coste, aunque es menos sensible que la tomografía computarizada. ¹⁵⁷ Los hallazgos tomográficos en la

enfermedad, son citados en varias publicaciones, sin embargo, los reportes desde el enfoque radiológico simple, son menores.²⁰⁰⁻²⁰²

La COVID-19 es una enfermedad infecciosa con varias formas de presentación desde el punto de vista radiológico, cuya evolución clínica y radiológica, y secuelas están en estrecha relación con el tipo de patrón que se presente en cada paciente.¹⁴⁶ Unas de las preocupaciones originadas desde inicios de la pandemia, era que por ser la COVID-19 una enfermedad poco conocida, aumentaría el número de solicitudes de estudios imagenológicos en pacientes con sospecha o con el diagnóstico de la enfermedad. La OMS rigiéndose por los principios de la protección radiológica, instó a evitar la sobreexposición de los pacientes a las radiaciones ionizantes, al indicar solamente la realización de radiografías evolutivas o de tomografía axial computarizada de tórax, después de la evaluación clínica. La Sociedad Fleischner recomienda en este contexto, el uso de radiografía y tomografía axial computarizada de tórax en casos confirmados con COVID-19 que sufren descompensación clínica y en pacientes con síntomas respiratorios moderados o severos en los que se sospecha la enfermedad, en un sistema con recursos limitados y una alta probabilidad pre-test de COVID-19.¹⁴⁶

Se disponen de pocos estudios que aborden los patrones radiológicos en pacientes pediátricos ingresados en UCIP durante el primer año pandémico, no obstante, la evidencia disponible coincide con los hallazgos de esta serie.^{157,202, 203} Fornaris y coautores ²⁰⁴ encontraron en el 53,8 % de los casos estudiados, el patrón intersticial focal (típico) en la radiografía de tórax. Según Otoy-Tono y coautores ²⁰⁵ la radiografía de tórax puede ser normal en los casos leves o en las fases precoces de la enfermedad, aun así, consideran que una radiografía normal no descarta el compromiso pulmonar que puede ser constatado en la tomografía axial computarizada, y que es poco probable que los pacientes con clínica moderada o grave tengan una radiografía de tórax normal.

Interesantes resultados expuestos por Chilet y coautores ⁹² mostraron diferencias entre los niños admitidos a salas de hospitalización y aquellos admitidos a UCIP. El comportamiento del patrón normal fue 74% vs 38 % respectivamente y el patrón radiológico anormal 26% vs 61,9%, respectivamente; los infiltrados intersticiales bilaterales (patrón típico) fueron constatados en el 57,7%.

Reportes nacionales e internacionales han sugerido que la tasa de hospitalización por COVID-19 en niños y adolescentes puede reflejar la prevalencia de la infección más que la gravedad de la enfermedad.^{44,76,147,148,191,206} A pesar de que la mayoría de publicaciones sobre el contagio del SARS-CoV-2 en la población pediátrica señalan la infrecuente gravedad en este grupo etario, debemos igualmente estar preparados para responder satisfactoriamente frente a esta emergencia sanitaria.³⁹

La literatura es explícita en abordar los factores relacionados con la severidad y mortalidad por COVID-19 en la población adulta; sin embargo, la información referente a los determinantes que incrementan la probabilidad de que los casos leves o asintomáticos progresen a ser moderados y severos en la población pediátrica aún son escasos. ^{175,188,199,207-209}

En la serie de casos descrita por Bellino y coautores ²¹⁰ la tasa de ingreso en UCIP fue del 3.5%, la franja de edad que más ingresó fue de dos a seis años, el 9.8% de los pacientes tenían comorbilidades previas, siendo las afecciones respiratorias, cardiovasculares y oncológicas las más frecuentes. Tras ajustar por edad, sexo y condiciones médicas previas, los autores detectaron bajo riesgo de gravedad con el aumento de edad mientras que un riesgo alto se asoció con la presencia de una o más enfermedades previas. Lu X y coautores ¹⁷⁷ ratificaron la baja incidencia y hospitalización en niños, en su investigación el 10% de los internados en UCIP se correspondió a pacientes menores de un año. Por su parte, Aparicio y coautores ²¹¹ publicaron una data de 70 estudios que incluyó 172 165 niños y adolescentes, el riesgo absoluto de enfermedad crítica en pacientes con salud previa fue de 4% (IC 95%, 1-10), la presencia de una comorbilidad mostró un

riesgo de 3.95 (IC 95%, 2.78-5.63), el mismo se elevó a 9.51 (IC 95%, 5.62-16.06) ante la presentación de dos o más comorbilidades. Las enfermedades cardiovasculares, neurológicas, pulmonares crónica, diabetes, obesidad e inmunodeficiencia fueron identificadas por el autor como los factores de riesgos predominantes en el estudio con una significación estadística.

Resultados sobre el registro nacional multicéntrico de infección por SARS-CoV-2, que incluyó 90 UCIP españolas y 200 pacientes pediátricos, fueron publicados por González y coautores ²¹². La edad media reportada fue 6,7 años siendo el sexo masculino el más afecto con un 62%, el 76% de los casos no tenía comorbilidad previa, pero cabe señalar, que el mayor porcentaje de los pacientes con necesidad de asistencia ventilatoria invasiva tenía comorbilidades previas, así como una media de edad de los ventilados se redujo a 2.8 años. La inestabilidad hemodinámica, insuficiencia respiratoria y el SIMS fueron las presentaciones clínicas más diagnosticadas al ingreso en UCIP.

Un estudio en 77 niños con COVID-19 grave hospitalizados en Nueva York, encontró antecedentes de prematurez en el 9% y de cardiopatía congénita en el 6%.²¹³ Revisiones realizadas por Belykh y coautores ¹⁹⁴, Riphagen y coautores ²¹⁴, Feng y coautores ²¹⁵, y Tsabouri y coautores ²¹⁶, publicaron datos similares a los aquí expuestos; las comorbilidades suelen asociarse a evoluciones más tórpidas, el virus al desencadenar la respuesta inflamatoria puede dañar órganos previamente afectados. Esta autora encontró diferencias en un estudio retrospectivo realizado por Qualha y coautores ²¹⁷ en una UCIP parisinas, en el mismo se constató que más del 70% de los pacientes cursaron con comorbilidades previas (neurológica, respiratorias, hematológicas; sin embargo, respecto a la causa de ingreso los resultados son coincidentes.

Los síntomas asociados a COVID-19 en menores de 18 años, documentados en el registro de Ciudad de México por Wong y coautores ²¹⁸, fueron tos (53%), cefalea (53%), fiebre (47%), odinofagia (33%), rinorrea (29%), mialgia (28%), malestar general (27%), artralgias (23%), escalofríos (21%), irritabilidad (19%), diarrea (17%), disnea (14%), dolor de pecho (12%), dolor

abdominal (12%), conjuntivitis (10%), vómito (7%), polipnea (7%) y cianosis (3%). En México, el 2.8% de los confirmados son pacientes pediátricos, la media de la edad es de 12 años. La mortalidad reportada por los autores fue 1.3%, la neumonía, ingresos en UCIP, obesidad, hipertensión arterial, inmunosupresión, diabetes, enfermedad pulmonar crónica e insuficiencia renal crónica fueron identificados por los autores como factores predictores de mortalidad.

La tormenta de citoquinas, como respuesta inmunitaria hiperactiva y descontrolada juega un papel crítico en los casos graves de COVID-19, los marcadores inflamatorios son claves para evaluar la hiperinflamación; la literatura reconoce la asociación de marcadores inflamatorios en COVID-19 severo al ingreso en UCIP con disfunción orgánica y mortalidad.^{204,219,220}

En investigación realizada por Visa-Reñé y coautores²²¹ los hallazgos de laboratorio mostraron niveles significativamente elevados de ferritina (35%), dímeros D (80%) así como linfopenia (55%) y trombocitopenia (27,8%) en los casos de SIMS. Los valores de IL-6 fueron elevados en pacientes sin SIMS (92,6%). Otro estudio que muestra similitudes, es el publicado por Cortez León y coautores²²² la edad promedio registrada fue de cinco años, con bajo reporte de morbilidades previas. Humoralmente se demostró la mayor frecuencia de leucopenia e incremento del Dímero D en casos moderados y severos en relación con los casos leves, no mostrando diferencias en cuanto a los valores de ferritina, fibrinógeno y transferrina.

Los hallazgos imagenológicos han demostrado una alta eficiencia cuando estos hallazgos son adecuadamente integrados con la clínica del paciente. Se suelen observar opacidades asimétricas irregulares como en vidrio esmerilado, datos de consolidación, con distribuciones bilaterales, periféricas y de los campos pulmonares inferiores. La afección pulmonar tiende a progresar en el transcurso de la infección, por lo que estos hallazgos pueden variar según el momento de evolución en que el cuadro clínico se encuentre; con todo, según la literatura médica, hasta un 20% de los casos no presentan ni presentarán estos hallazgos radiológicos en ningún momento de la enfermedad.¹⁴ Las lesiones pulmonares son más pronunciadas en pacientes críticos, cuyas

tormentas de citoquinas aumentan los niveles plasmáticos de citoquinas inflamatorias (IL-1B, IL-6, IL-12, factor de necrosis tumoral, IFN-8) y citoquinas antiinflamatorias. 4, IL-10, IL-13 y TGF-β).

Un aumento de las células CD4-T indica una sobreactivación del sistema inmunitario y puede provocar trastornos inmunitarios graves. Estos cambios pueden provocar daño pulmonar. ¹⁴

Una de las primeras series pediátricas publicadas en China sobre la infección por SARS-CoV-2 incluía datos de 341 casos en niños, de ellos solo el 0,6% desarrolló enfermedad grave y el 0,3% enfermedad crítica. ²²³ La circulación de nuevas variantes de la cepa original aislada en Wuhan complicó el panorama epidemiológico. ²²¹ La gama de gravedad de la COVID -19 durante la expansión pandémica se modificó en relación a la aparición de nuevas variantes de SARS-CoV2 y condujo a la comunidad médica a identificar y estudiar los factores pronóstico que se asocian a una evolución adversa de la enfermedad en la población pediátrica. El tema ha sido abordado de disímiles aristas, no obstante, es importante esclarecer que la presencia de insuficiencia respiratoria, comorbilidades, alteraciones de biomarcadores inflamatorios y severidad en hallazgos imagenológicos fueron factores asociados a la severidad en cada una de las investigaciones consultadas. ^{187,193,206, 224,225}

Realizar comparaciones con estudios nacionales no fue posible, al ser esta investigación la primera que se realiza en el país con carácter nacional. La enfermedad, que inicialmente fue considerada como una afección respiratoria, demostró su carácter sistémico y rápidamente los resultados de las investigaciones manifestaron no solo el compromiso pulmonar sino a nivel de numerosos órganos y sistemas; se detectaron síntomas y signos neurológicos, gastrointestinales, cardiovasculares, manifestaciones cutáneas, hematológicas, renales, entre otras. ^{221,226} actualmente, el interés sobre el impacto del SARS-CoV-2 en población pediátrica continúa siendo de gran interés científico.²²⁷

Los estudios sobre COVID-19 contribuyeron a salvar vidas, a controlar la epidemia y a desarrollar respuestas frente a emergencias globales; invertir en investigaciones es el camino para afrontar próximas epidemias.

Si bien porcentualmente los reportes de pacientes pediátricos que requieren cuidados intensivos son bajos; para la familia y la sociedad constituyen el 100%. Adelantar los tiempos ha sido la premisa más importante en el enfrentamiento a la epidemia en Cuba, es por ello que identificar y demostrar la relación de las variables clínico epidemiológicas con el curso clínico de la enfermedad constituye el principal valor agregado de la investigación, la cual atesorará la historia de la novel enfermedad y fungirá como una herramienta cardinal en el enfrentamiento a próximas epidemias.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- El comportamiento clínico epidemiológico de la COVID 19 en la población pediátrica cubana en el primer año epidémico, evidenció una mayor frecuencia de casos en pacientes de 15 a 18 años; predominio de pacientes sin comorbilidades y asintomáticos, baja frecuencia de casos graves, sin reporte de fallecidos. En la segunda etapa del enfrentamiento se registró la mayor incidencia de casos confirmados.
- La severidad de la enfermedad en el paciente pediátrico estuvo asociada a las comorbilidades, alteraciones humorales y radiológicas.

RECOMENDACIONES

RECOMENDACIONES

- Socializar los resultados de la investigación con decisores y actores de salud pública en sus tres niveles de atención, con la finalidad divulgar las lecciones aprendidas, que resultarán de utilidad en la preparación ante futuras epidemias o morbilidades crecientes de enfermedades infecciosas en edades pediátricas.
- Investigar el impacto de la variante Delta en la población pediátrica cubana.
- Realizar estudios en pacientes pediátricos convalecientes de COVID-19 de alcance nacional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zapatero Gaviria A, R. Barba Martin B. ¿Que sabemos del origen del COVID-19 tres años después? Rev Clin Esp. [Internet] Abr 2023 [citado 26 Feb 2025];223(4):240-243. Disponible en: <https://doi10.1016/grce.2023.02.002>
2. Bloom JD, Chan YA, Baric RS, Bjorkman PJ, Cobey S, Deverman BE, Fisman DN, Gupta R, Iwasaki A, Lipsitch M, Medzhitov R, Neher RA, Nielsen R, Patterson N, Stearns T, van Nimwegen E, Worobey M, Relman DA. Investigate the origins of COVID-19. Science. 2021 May 14;372(6543):694. doi: 10.1126/science.abj0016. PubMed PMID: 33986172.
3. Ministerio de Salud Pública, Cuba. Nota informativa sobre el nuevo coronavirus: primeros casos confirmados en Cuba. En: Actualización epidemiológica, COVID-19, Nota informativa del MINSAP. La Habana: MINSAP; [Internet] 2020. [citado 26 Feb 2025]. Disponible en: <https://temas.sld.cu/coronavirus/covid-19/>
4. Galíndez, M. E, Drummond, T, Rodríguez, B, Rojas, M. F, Galvis, Y. Caracterización clínico epidemiológica de niños con sospecha de la COVID-19 en el Hospital Universitario de Caracas Bol Venez Infectol [Internet] Jul-Dic 2020 [citado 26 Feb 2025]; 31(2). Disponible en: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_bvi/article/view/22589
5. Holmes EC, Goldstein SA, Rasmussen AL, Robertson DL, Crits-Christoph A, Wertheim JO, et al. The origins of SARS-CoV-2: A critical review. Cell. 2021 Sep 16;184(19):4848-4856. doi: 10.1016/j.cell.2021.08.017. PubMed PMID: 34480864.
6. Guanlan Zhao.Tomar medidas preventivas inmediatamente: evidencia de China sobre el COVID-19. Gac Sanit. [Internet] May-Jun 2020 [citado 26 Feb 2025]; 34(3):217-219. Disponible en: <https://www.scielo.org/article/gs/2020.v34n3/217-219/es/#>
7. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) - China, 2020. China CDC Wkly. 2020 Feb 21;2(8):113-122. PubMed PMID: 34594836.
8. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020 Feb 20;382(8):727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017. Epub 2020 Jan 24. PubMed PMID: 31978945.
9. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. J Autoimmun. 2020 May;109:102433. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433. Epub 2020 Feb 26. Pubmed PMID: 32113704.
10. Fonte Galindo L. COVID-19 ¿Por qué los niños son menos susceptibles? Rev Cubana Pediatría [Internet]. 2020 [citado 5 Dic 2024]; 92. Disponible en: <https://revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1260>
11. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. Washington State 2019-nCoV Case Investigation Team. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. N Engl J Med. 2020 Mar 5;382(10):929-936. doi: 10.1056/NEJMoa2001191. PubMed PMID: 32004427.

12. Organización Mundial de la Salud. Coronavirus disease (COVID-19) situation reports. Ginebra: OMS; 2020 [citado 17/05/2020];118. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
13. 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. PubMed PMID: 32271728.
14. Mojica-Crespo, R., Morales-Crespo, M. M .Pandemia COVID-19, la nueva emergencia sanitaria de preocupación internacional: una revisión. Semergen. [Internet] 2020 [citado 26 Feb 2025]; 46(S1):72---84. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2020.05.010>
15. Palacios Cruz M, Santos E, Velázquez Cervantes MA, León Juárez M. COVID-19, una emergencia de salud pública mundial. Revista Clín Esp [Internet] 2021 [citado 26 Feb 2025]; 221(1): 55-61. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014256520300928>
16. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Actualización Epidemiológica: Nuevo coronavirus (COVID-19). 28 de febrero de 2020 [Internet]. Washington DC: OPS/OMS; 2020 [citado 31 ago 2020]. Disponible en: <https://www.paho.org/sites/default/files/2020-02/2020-feb-28-phe-actualizacion-epi-covid19.pdf>
17. Eurosurveillance editorial team. Note from the editors: World Health Organization declares novel coronavirus (2019-nCoV) sixth public health emergency of international concern. Euro Surveill. 2020 Feb;25(5):200131e. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.5.200131e. PubMed PMID: 32019636.
18. Beldarraín CER. La información científica confiable y la COVID- 19. Revista Cubana de Información en Ciencias de la Salud (ACIMED). [Internet]. 2020 [citado 5 Dic 2024]; 2020; 31(3):1-6. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=101253>
19. Torner N. El fin de la emergencia internacional de salud pública por el COVID-19: ¿y ahora qué? Vacunas; [Internet] 2023 [citado 5 Dic 2024].Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vacun.2023.05.002>
20. Wu Z, McGoogan JM. 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. 2020 Apr 7;323(13):1239-1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648. PubMed PMID: 32091533.
21. World Health Organization. Alocución de apertura del Director General de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19 celebrada el 11 de marzo de 2020 [Internet]. 2020 [citado 5 Dic 2024].Disponible en: <https://www.who.int/es/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
22. Gualdrón-Moncada JP. La pandemia de COVID-19 y su impacto en los niños: perspectiva desde un punto holístico. MedUNAB [Internet]. 2021[citado 5 Dic 2024]; 24(3):335-339. Disponible en: <https://doi.org/10.29375/01237047.4307>
23. Swann OV, Holden KA, Turtle L, Pollock L, Fairfield CJ, Drake TM, et al. Características clínicas de niños y jóvenes ingresados en hospitales con covid-19 en Reino Unido: estudio

- de cohorte observacional multicéntrico prospectivo. BMJ[Internet]. 2020 [citado 6 Mar 2023]; 370:m3249. Disponible en: <https://www.fundacionfemeba.org.ar/blog/farmacologia-7/post/caracteristicasclinicas-de-ninos-y-jovenes-ingresados-en-un-hospital-con-covid-19-en-reinounido-48278>
24. CDC COVID-19 Response Team. Bialek S, Boundy E, Bowen V, Chow N, Cohn M, Dowling N, et al. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) — United States, February 12–March 16, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep[Internet]. 2020 [citado 6 Mar 2023]; 69(12):343–6. Disponible en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7725513/>
 25. Bailey LC, Razzaghi H, Burrows EK, Bunnell HT, Camacho PEF, Christakis DA, et al. Assessment of 135 794 Pediatric Patients Tested for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Across the United States. JAMA Pediatr. 2021 Feb 1;175(2):176-184. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.5052. PubMed PMID: 33226415.
 26. Versión 1.6 Ministerio de Salud Pública. Protocolo de Actuación Nacional para la COVID-19. Versión 1.6 [Internet]. 2021 [citado 14 Dic 2023].Disponible en: <https://instituciones.sld.cu/pdvedado/files/2021/02/PROTOCOLOV.6-FEB.pdf>
 27. Zúñiga-Rosales Y, Marcheco-Teruel B, Roblejo-Balbuena H, Monzón- Benítez G, Sotomayor-Lugo F, Morales Peralta E et al. Primer brote de COVID-19 en Cuba. Factores de riesgo de morbilidad y respuesta específica de anticuerpos en convalecientes. Anales de la Academia de Ciencias de Cuba [Internet]. 2024 [citado 26 Mar 2025]; 14 (1) Disponible en: <https://revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/1517>
 28. Torres I, Sacoto F. Localising an asset-based COVID-19 response in Ecuador. Lancet. 2020 Apr 25;395(10233):1339. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30851-5. PubMed PMID: 32277877.
 29. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y,et al . Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Erratum in: Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):496. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30252-X. PubMed PMID: 31986264.
 30. Sugimoto MA, Perucci LO, Tavares LP, et al. Fibrinolysis in COVID-19: impact on clot lysis and modulation of inflammation. Curr DrugTargets. 2022; 23:1578–92.
 31. Beldarrain E, Alfonso IR, Morales Suárez I, Durán García F. Primer acercamiento histórico-epidemiológico a la COVID-19 en Cuba. Anales de la Academia de Ciencias de Cuba. [Internet]. 2020 [citado 8 Dic 2024];10(2). Disponible en: <http://www.revistacuba.sld.cu>
 32. Viner RM, Mytton OT, Bonell C, Melendez Torres G, Ward J, Hudson L. Susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 entre niños y adolescentes en comparación con adultos: una revisión sistemática y metaanálisis. JAMA Pediatr [Internet]. 2021[citado 15 May 2023];175(2):143-56. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/article-abstract/2771181>
 33. Rajapakse N, Dixit D. Human and novel coronavirus infections in children: a review. Paediatr Int Child Health. 2021 Feb;41(1):36-55. doi: 10.1080/20469047.2020.1781356. PubMed PMID: 32584199.
 34. Lu X,Zhang L, Du H, Zhan J,Li Y, Qu J, et al. SARS-CoV-2 infection in children. New England Journal of Medicine. 2020;382(17):1663-1665

35. Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M, Boneparth A, Kernie SG, Orange JS, Milner JD. Multisystem Inflammatory Syndrome Related to COVID-19 in Previously Healthy Children and Adolescents in New York City. *JAMA*. 2020 Jul 21;324(3):294-296. doi: 10.1001/jama.2020.10374. PubMed PMID: 32511676.
36. Rodríguez-Herrera R, Rivera-Díaz M. Síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19 en niños y adolescentes. *Rev Latin Infect Pediatr*. 2020;33(3):115-118. doi:10.35366/95645
37. García-Salido A, Jordi Antón, Martínez-Pajares JD, Giralto Garcia G, Gómez Cortés B, Tagarro A.. Documento español de consenso sobre diagnóstico, estabilización y tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS). *An Pediatr*. 2021;94(2):116-117. Disponible en: <http://doi.10.1016/j.anpedi.2020.09.005>
38. Fraser R, Orta-Resendiz A, Dockrell D, Müller-Trutwin M, Mazein A. Severe COVID-19 versus multisystem inflammatory syndrome: comparing two critical outcomes of SARS-CoV-2 infection. *Eur Respir Rev*. 2023 Mar 8;32(167):220197. doi: 10.1183/16000617.0197-2022. PubMed PMID: 36889788.
39. Liu W, Zhang Q, Chen J, Xiang R, Song H, Shu S, Chen L. Detection of Covid-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 2;382(14):1370-1371. doi: 10.1056/NEJMc2003717. PubMed PMID: 32163697.
40. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, Tong S. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 2020 Jun;145(6):e20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702. PubMed PMID: 32179660.
41. Jiatong S, Wenjun L. Epidemiological characteristics and prevention and control measures of Corona Virus Disease 2019 in children. *J Trop Med*. 2020; 20(2):153-156. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/44.1503.R.20200217.1638.002.html>
42. Fonseca M. COVID-19 en niños y adolescentes de Cienfuegos: Seguimiento, seguridad y respuesta inmune a la vacunación con FINLAY FR-1ª. [Tesis Doctoral]. Cienfuegos 2023. Disponible en: <https://tesis.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=2108>
43. Orbea LM. Una mirada demográfica a la población infantil afectada por la COVID-19 en Cuba. *Rev Cubana Pediatr* 2021;93(1) 1-11.
44. Bravo M, Morales E, Zúñiga Y, Roblejo H, González M, Álvarez Y, Marcheco B. Primer brote de COVID-19 en pacientes pediátricos cubanos. *Rev Cubana Pediatr* [Internet]. 2021 [citado 2023 Nov 21]; 93(Supl 1):e1514. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003475312021000500002&lng=es
45. García M L Bautista P, Ángel AH, Valadez Y, Vásquez LM, Morales JA et al. Caracterización genómica y variantes del virus SARS-CoV-2. *Acta méd. Grupo Ángeles* [revista en la Internet]. 2021. [citado 2024 Nov 18]; 19(3): 445-456. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-72032021000300445&lng=es.
46. Expósito A., Feria G. E., González S. N, Miguel P. E. Variantes genéticas del SARS-CoV-2 y sus implicaciones clínicas. *MEDISAN* [Internet]. 2021 [citado 2024 Dic 08]; 25(6): 1424-1446. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102930192021000601424&lng=es

47. Durán FA. Epidemiología de la Covid-19 La Habana. 2020. INFODIR [Internet]. 2020 [citado 23 Nov 2023]; 0(0). Disponible en: <https://revinfodir.sld.cu/index.php/infodir/article/view/1382>
48. Portal J. Respuesta de Cuba para enfrentar la COVID-19 y sus retos. Revista Cubana de Medicina Tropical [Internet]. 2023[citado 15 Oct 2023];74(3): e973. Disponible en: <https://revmedtropical.sld.cu/index.php/medtropical/article/view/973>
49. Portal J. Intervención sanitaria con candidatos vacunales contra COVID-19. Un enfoque desde la gerencia en Salud. [Tesis de Doctoral]; 2023. Disponible en: <file:///C:/Users/BVInternet.BVInternet-PC/Downloads/23-398-1-PB-1.pdf>
50. World Health Organization. "Alocución de apertura del Director general de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19 celebrada el 11 de marzo de 2020." Obtenido de Disponible en: <https://www.who.int/es/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
51. Losa JE. Enfermedades infecciosas emergentes: una realidad asistencial. An. Sist. Sanit. Navar. [Internet]. 2021[citado 15 Oct 2023];44(2). Disponible en: <https://doi.org/10.23938/ASSN.968>
52. Brett-Major DM. Severe Emerging Infections, Survivorship, and the Need for Systematic Approaches that Incorporate Clinical Syndromes. Clin Infect Dis. 2021 Sep 15;73(6):1055-1057. doi: 10.1093/cid/ciab325. PubMed PMID: 33870418.
53. Rodríguez N. Características Clínico-Epidemiológicas de Pacientes Pediátricos con COVID-19. Gac Med Bol 2021; 44(2): 174-179. Disponible en: <https://doi.org/10.47993/gmb.v44i2.306>
54. Alfonso-Sánchez I, Fernández-Valdés M. Comportamiento informacional, infodemia y desinformación durante la pandemia de COVID-19. Anales de la Academia de Ciencias de Cuba [Internet]. 2020 [citado 26 Mar 2025]; 10 (2) Disponible en: <https://revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/882>
55. Lawrence O, Gaston JD. Perspectiva. Los orígenes de la COVID-19 porque es importante y por qué no. N Engl J Med [Internet]. 2023[citado 26 Feb 2025]; 338:2305-2308. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2305081>
56. Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS, Singh KP, Chaicumpa W, Bonilla-Aldana DK, Rodriguez-Morales AJ. Coronavirus Disease 2019-COVID-19. Clin Microbiol Rev. 2020 Jun 24;33(4):e00028-20. doi: 10.1128/CMR.00028-20. PubMed PMID: 32580969.
57. Mulabbi EN, Tweyongyere R, Byarugaba DK. The history of the emergence and transmission of human coronaviruses. Onderstepoort J Vet Res. 2021 Feb 10;88(1):e1-e8. doi: 10.4102/ojvr.v88i1.1872. PubMed PMID: 33567843.
58. Díaz-Castrillón FJ, Toro-Montoya AI. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. Medicina & Laboratorio. [Internet]. 2021 [citado 26 Feb 2025];24(3):183-205. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=99117>
59. Farfán-Cano, G. Perspectiva acerca de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Revista Científica INSPILIP [Internet] 2020 [citado 26 Feb 2025];4 (2). Disponible en: <https://www.inspilip.gob.ec/index.php/inspi/article/view/161>

60. Wolf JM, Wolf LM, Bello GL, Maccari JG, Nasi LA. Molecular evolution of SARS-CoV-2 from December 2019 to August 2022. *J Med Virol* 2023 Jan, 95(1): e28366. doi:10.1002/jmv.28366. PubMed PMID:36458547.
61. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020 Feb 22;395(10224):565-574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8. PubMed PMID: 32007145.
62. Geng Y, Wang Y. Stability and transmissibility of SARS-CoV-2 in the environment. *J Med Virol*. 2023 Jan;95(1):e28103. doi: 10.1002/jmv.28103. PubMed PMID: 36039831.
63. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, Xing F, Liu J, Yip CC, Poon RW, Tsoi HW, Lo SK, Chan KH, Poon VK, Chan WM, Ip JD, Cai JP, Cheng VC, Chen H, Hui CK, Yuen KY. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):514-523. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9. PubMed PMID: 31986261.
64. Diao KY, Zhang XC, Huang S, Wang HL, Gang YD, Deng YP. Features of family clusters of COVID-19 patients: A retrospective study. *Travel Med Infect Dis*. 2021 Jan-Feb;39:101950. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101950. PubMed PMID: 33307197.
65. Li X, Xu W, Dozier M, He Y, Kirolos A, Lang Z, Song P, Theodoratou E; UNCOVER. The role of children in the transmission of SARS-CoV2: updated rapid review. *J Glob Health*. 2020 Dec;10(2):021101. doi: 10.7189/jogh.10.021101. PubMed PMID: 33312511.
66. Calvo C. Changes in the epidemiology of infections in children. Is there an immune debt? Only for respiratory viruses? *An Pediatr (Engl Ed)*. 2023 Mar;98(3):155-156. doi: 10.1016/j.anpede.2023.01.014. PubMed PMID: 36828695.
67. Montejo M, Sánchez A, Paniagua N, Saiz-Hernando C, Benito J. Reduction in the incidence of acute bronchiolitis and related hospital admissions during the COVID-19 pandemic. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2022 Jun;96(6):537-539. doi: 10.1016/j.anpede.2022.03.003. PubMed PMID: 35637146.
68. Peck JL. COVID-19: Impacts and Implications for Pediatric Practice. *J Pediatr Health Care*. 2020 Nov-Dec;34(6):619-629. doi: 10.1016/j.pedhc.2020.07.004. Epub 2020 Jul 9. *J Pediatr Health Care*. 2020. PubMed PMID: 32859434
69. Malik YA. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays J Pathol*. 2020 Apr;42(1): 3-11. PubMed PMID:32342926
70. Rodríguez Puga R. Secuelas discapacitantes poscovid-19 en pacientes pediátricos desde el enfoque del especialista en Higiene y Epidemiología / Post-Covid-19 disabling sequelae in pediatric patients from the perspective of the specialist in Hygiene and Epidemiology. *Arch Hosp Univ "Gen Calixto García"* [Internet]. 2023 [citado 4 de marzo de 2025];11(1). Disponible en: <https://revcalixto.sld.cu/index.php/ahcg/article/view/e1063>
71. Cañete R, Noda AL, Ferreira V, Brito K, García AL. SARS-Cov-2, el virus emergente que causa la pandemia de COVID-19. *Rev. Med. Electrón.* [Internet]. 2020 [citado 2025 Mar 04] ; 42(3): 1862-1881. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242020000301862&lng=es

72. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P. Infecciones por coronavirus y respuestas inmunitarias. *Journal Medical Virology* 2020;92(4):424-32.
73. Greenhalgh T, Sivan M, Perlowski A, Nikolich JŽ. Long Covid: a clinical update. *Lancet* 2024Aug 17;404 (10453): 707-724.doi:10.1016/S0140-6736(24)01136-x. PubMed PMID:39096925
74. Centers for Disease Control and Prevention. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. 2020 [citado 30 de julio 2020]. Disponible en: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432asp>
75. Jiang L, Tang K, Levin M, Irfan O, Morris SK, Wilson K, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis.* 2020 Nov;20(11):e276-e288. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30651-4. Epub 2020 Aug 17. Erratum in: *Lancet Infect Dis.* 2022 Oct;22(10):e279. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00530-8. PubMed PMID: 32818434.
76. Pino R, Antoñanzas JM, Paredes-Carmona F, Perramon A, Rivière JG, Coma M, Martínez-Mejías A, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and SARS-CoV-2 variants: a two-year ambispective multicentric cohort study in Catalonia, Spain. *Eur J Pediatr.* 2023 Apr;182(4):1897-1909. doi: 10.1007/s00431-023-04862-z. PubMed PMID: 36801975.
77. Pairó – Castineira E, Rawilk K, et al. GWAS and meta-analysis identifies 49 genetic variants underlying critical COVID-19. *Nature.* 2023 May;617(7962):764-768. doi:10.1038/s41586-023-06034-3. PubMed PMID37198478.
78. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Variantes del SARS-COV-2 (COVID-19) -Preguntas frecuentes. [Internet].2022 [citado 18 Feb 2025]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/variantes-sars-cov-2-covid-19-preguntas-frecuentes>.
79. Pérez M, Sanz JC. Variantes de SARS-CoV-2, una historia inacabada. *Vacunas.* [Internet].2021 [citado 18 Feb 2022];22(3):173-179. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1576988721000406>
80. Flores-Vega VR, Monroy-Molina JV, Jiménez-Hernández LE, Torres AG, Santos-Preciado JI, Rosales-Reyes R. Evolution and Emergence of New Viral Variants. *Viruses.* 2022 Mar 22; 14(4):653. doi:10.3390/v14040653. PubMed PMID:35458383.
81. OMS. Declaración sobre la actualización de las definiciones de trabajo y del sistema de seguimiento de las variantes preocupantes y las variantes de interés del SARS-CoV-2. [Internet] 2023. [citado 26 Feb 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/16-03-2023-statement-on-the-update-of-who-s-working-definitions-and->
82. Rotondo JC, Martini F, Maritati M, Mazziotta C, Di Mauro G, Lanzillotti C, Barp N, Gallerani A, Tognon M, Contini C.. SARS-CoV-2 infection: New Molecular, Phylogenetic and Pathogenetic Insights. Efficacy of Current Vaccines and the Potential Risk of Variants. *Viruses* 2021 Aug 25; 13(9):1687.doi:10.3390/v13091687. PubMed PMID34578269,.
83. Han X,Ye Q. The variants of SARS-CoV-2 and the challenges of vaccines. *J Med Virol* 2022 Apr;94(4): 1366-1372.doi:10.1002/jmv. 27513. PubMed PMID:34890492.
84. Bedoya-Sommerkamp, M., Medina-Ranilla, J., Chau-Rodríguez, V., Li-Soldevilla, R., Vera-Albújar, Á., García, P. J.. Variantes del SARS-CoV-2: epidemiología, fisiopatología y la importancia de las vacunas. *Revista peruana de medicina experimental y salud pública,*

- [Internet] 2021[citado 26 Feb 2025]., vol. 38, p. 442-451.Disponible en: <https://www.scielo.org/article/rpmesp/2021.v38n3/442-451/es/#>
85. OPS. Actualización sobre la Emergencia de sublinajes de la variante Ómicron del SARS-CoV-2. [Internet] 2023. [citado 26 Feb 2025]. Disponible en: <https://www.paho.org>
 86. González P, Pérez-Moneo B, Albi Rodríguez MS, Aizpurua P, Aparicio M, Fernández MM, Esparza MJ, Ochoa C. en representación del Grupo de Trabajo de Pediatría Basada en la Evidencia de la AEP y AEPap. COVID-19 en pediatría: valoración crítica de la evidencia [COVID-19: Critical appraisal of the evidence]. An Pediatr (Barc). 2021 Sep;95(3): 207.e1–207.e13. Spanish. doi: 10.1016/j.anpedi.2021.05.019. Epub 2021 Jun 3. PMCID: PMC8173476.
 87. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. Acta Paediatr [Internet]. 2020 [citado 26 Feb 2025]; 109(6):1088-95. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32202343/>
 88. Granda-Jiménez M, Rios-Olivares IE, González-Rebeles-Guerrero C, Marquez-Aguirre M, Gutiérrez-Hernández JA, Camacho-Reyes L , De Rubens-Figueroa J, Corona-Villalobos CA.Alteraciones cardiovasculares en el síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a COVID-19 en un hospital pediátrico de tercer nivel de la Ciudad de México.Arch Cardiol Mex. 2024; 94(3): 276–285. Spanish. Published online 2024 May 16. doi: 10.24875/ACM.23000205. PMCID: PMC11259421
 89. Calvo C, Tagarro A, Méndez A , Fernández M,Albañil Q, Mellado MJ. Pandemia COVID-19. ¿Qué hemos aprendido en este tiempo?.An Pediatr (Barc) 2021 Nov; 95(5): 382.e1–382.e8. Spanish. Published online 2021 Sep 23. doi: 10.1016/j.anpedi.2021.09.006PMCID: PMC8457926
 90. Rodríguez V, Valenzuela S, Sanhueza O, Jara P, Oliva JF, Vera A et al . Infodemia, salud mental, personas mayores: su caracterización en tiempos de pandemia covid-19. Revista urug. enferm. (En línea) [Internet]. 2024 [citado 2025 Mayo 11] ; 19(1) : e201. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S230103712024000101201&lng=es. Epub 01-Dic 2024. <https://doi.org/10.33517/rue2024v19n1a2>.
 91. Ruiz JPL, Castro ASM, Bohorquez JDA, Castañeda OLB, Nuñez CAD, Tobar IG. COVID-19 en niños hospitalizados: experiencia de un hospital pediátrico colombiano. Pediatría.2021;54(3):88-94.
 92. Chilet CC, Vilchez ML, Maquera-Afaray, J, Mesones BS, Álvarez DP, Miranda RP, López JW.Características clínicas de niños con COVID-19 admitidos en un centro terciario de referencia en el Perú. Rev. Fac. Med. Hum. [Internet]. 2022 [citado 26 Feb 2025]; 22(4): 765-775.Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2308-0
 93. da Silva SJR, do Nascimento JCF, Germano Mendes RP, Guarines KM, Targino Alves da Silva C, da Silva PG, de Magalhães JJF, Vigar JRJ, Silva-Júnior A, Kohl A, Pardee K, Pena L. Two Years into the COVID-19 Pandemic: Lessons Learned. ACS Infect Dis. 2022 Sep 9;8(9):1758-1814. doi: 10.1021/acsinfecdis.2c00204. PubMed PMID: 35940589.
 94. Garrido Tapia EJ, Manso López AM, Pichardo Pupo JE, Acosta Enrique MR. Un acercamiento a la COVID-19 en edades pediátricas en Policlínico “Manuel Díaz Legrá”,

- Holguín 2021. CCM [Internet]. 2023 [citado 4 Mar 2025]; 27 (2). Disponible en: <https://revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/4650>
95. Minagorre, Minagorre J. A, Pinto EV, Fernández JMR, Rodríguez R, Ronco MV, Escosa L, García JJG; en representación de la Sociedad Española de Pediatría Hospitalaria (SEPHO). Cambios a partir de la COVID-19. Una perspectiva desde la pediatría interna hospitalaria [Changes from COVID-19. A perspective from internal pediatric medicine]. An Pediatr (Engl Ed). [Internet]. 2020 [citado 26 Feb 2025]; 93(5): 343.e1-343.e8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2341287920301848>
 96. Fernández JE, Serrano-Cumplido A. "Pandemia COVID-19. Prueba de estrés para los sistemas sanitarios o la oportunidad de reflotar la Atención Primaria." SEMERGEN, Soc. Esp. Med. Rural Gen.(Ed. Impr.) [Internet]. 2024 [citado 26 Feb 2025]; 102218-102218. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-232204>
 97. The Lancet. COVID-19 in Latin America-emergency and opportunity. Lancet. 2021 Jul 10;398(10295):93. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01551-8. PubMed PMID: 34246349.
 98. Statista Research Department. El coronavirus en América Latina.;2023. Disponible en : www.es.statista.com
 99. PAHO. Monthly COVID-19 Epidemiological Update -Region of the Americas, 2023. Disponible en <https://paho-covid19-response-who.hub.arcgis.com/>
<https://shiny.pahobra.org/wdc/>
 100. Spiteri G, Fielding J, Diercke M, Campese C, Enouf V, Gaymard A, Bella A, Sognamiglio P, et al. First cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the WHO European Region, 24 January to 21 February 2020. Euro Surveill. 2020 Mar;25(9):2000178. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.9.2000178. PubMed PMID: 32156327.
 101. Las incógnitas del Covid-19 en África: ¿realmente la pandemia ha tenido un impacto menor? [Internet]. 2021 [citado 2025 Mar 04]. Disponible en: <https://www.france24.com/es/programas/salud/20220408-covid19-africa-impacto-causas>
 102. Evans-Gilbert, Tracy et al. La población infantil y la pandemia de COVID-19: una perspectiva Del Caribe Revista Panamericana de Salud Pública [Internet]. 2019 [citado 2025 Mar 04], e135. Disponible en: <https://www.scielo.org/article/rpsp/2022.v46/e135/en/#>.
 103. Actualización epidemiológica de COVID-19 en Pediatría. Semana Epidemiológica 32.Subcomisión Epidemiología. Archivos argentinos de Pediatría 2020;Suplemento COVID-19:c16-c22.
 104. Bouza E, Cantón R, De Lucas P, García A, García A, Gómez J, Santos M. Síndrome post-COVID: Un documento de reflexión y opinión [Post-COVID syndrome: A reflection and opinion paper]. Rev Esp Quimioter. 2021 Aug;34(4):269-279. Spanish. doi: 10.37201/req/023.2021. PubMed PMID: 33878844.
 105. Carfi A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. JAMA. 2020 Aug 11;324(6):603-605. doi: 10.1001/jama.2020.12603. PubMed PMID: 32644129.
 106. Chopra V, Flanders SA, O'Malley M, Malani AN, Prescott HC. Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19. Ann Intern Med. 2021 Apr;174(4):576-578. doi: 10.7326/M20-5661. PubMed PMID: 33175566.

107. Buonsenso D, Munblit D, De Rose C, Sinatti D, Ricchiuto A, Carfi A, Valentini P. Preliminary evidence on long COVID in children. *Acta Paediatrica* (Oslo, Norway: 1992). 2021;110(7):220
108. Halpin S, O'Connor R, Sivan M. Long COVID and chronic COVID syndromes. *J Med Virol*. 2021 Mar;93(3):1242-1243. doi: 10.1002/jmv.26587. PubMed PMID: 33034893.
109. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Actualización epidemiológica: Enfermedad por Coronavirus (COVID-19). 21 de agosto de 2021, Washington, D.C.: OPS/OMS; 2021 Organización Panamericana de la Salud. Disponible en: <http://www.paho.org>
110. Atencio P, Sánchez G, Palomino RI, Bedoya J.W.B, Burgos D. Arquitectura conceptual de plataforma tecnológica de vigilancia epidemiológica para la CoVId-19. *Campus Virtuales*, [Internet]. 2021 [citado 2025 Mar 04]10(1), 21-34. Disponible en: <http://uajournals.com/ojs/index.php/campusvirtuales/article/view/735>
111. Directriz sobre prevención y control de infecciones en el contexto de la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19): resumen ejecutivo [Internet]. 2023 [citado 2025 Mar 04]. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/375237/WHO-2019-nCoV-IPC-guideline-summary-2023.4-spa.pdf>
112. Dos Santos IDM, Machado CV, Pereira AMM, de Andrade CLT. Covid-19 na América Latina: desigualdades e capacidades de resposta dos sistemas de saúde a emergências sanitárias. *Rev Panam Salud Pública*. 2023; 47:e88. Disponible en: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2023.88>
113. WHO: Strategic preparedness and response plan: April 2023 – April 2025. [Internet]. 2023 [citado 2025 Mar 04]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-WHE-SPP-2023>
114. Durán FA. Estrategia de enfrentamiento a la epidemia de COVID-19, Cuba, 2020. *Rev Cub Sal Públ* [Internet]. 2022 Dic [citado 18 de enero de 2025]; 48(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086434662022000400015&lng=es. Epub 01-Dic-2022
115. Iñiguez L. La COVID-19 en niños y adolescentes cubanos. Primer reporte. *Semanas epidemiológicas* 12 a la 22, junio 2020 [Internet]. 2020 [citado 2023 Nov 21]. Disponible en <https://www.unicef.org>
116. Fernández E, Navarro M, Hernández M, Ramos N, Alfonso E. Aspectos clínico-epidemiológicos de niños ingresados por sospecha de COVID-19 en Camagüey. *Rev Inf Cient* [Internet]. 2021[citado 2023 Nov 23]; 100(6):e3684. Disponible en: <http://www.revinfscientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/3684>
117. Ministerio de Salud Pública. Protocolo de Actuación Nacional para la COVID-19. Versión 1.5 [Internet]. 2021 [citado 14 Dic 2023]. Disponible en: <https://www.google.com/url?esrc=s&q=&rct=j&sa=U&url=https://covid19cubadata.github.io/protocolos/protocolo-version-5.pdf&ved=2ahUKEwjuzd6j16GOAxVNSTABHcrjLIQFnoECAUQAg&usg=AOvVaw1ElclPaChjDgTkg7W34Xe5>

118. Iñiguez L. La COVID-19 en niños y adolescentes cubanos. Cuarto reporte. Semanas epidemiológicas 41 a la 6. [Internet]. 2020 [citado 14 Dic 2023]. Disponible en <https://www.unicef.org>
119. López, L. 2021. Entrevista publicada por Lic. Sheila Noda Alonso 23 marzo 2021. CubaDebate. ¿Cómo se comportan los casos pediátricos de COVID-19 en Cuba?. [Internet]. 2021 [citado 14 Dic 2023]. Disponible en: <http://www.cubadebate.cu/noticias/2021/05/28/como-se-comportan-los-casos-pediatricos-de-covid-19-en-cuba/>
120. Amaro DMC, Hernández MF, Hernández AF, Fernández LR, León LG, Fonseca MA. Caracterización clínico epidemiológica de pacientes en edades pediátricas contactos, sospechosos y confirmados de COVID-19. Cienfuegos, 2020-2021. MediSur 2022; 20(1), 25-34
121. Boris CD, Estrada Y, Quesada EM. Impacto del COVID-19 en la salud cardiovascular pediátrica en Cuba. Revdosdic [Internet]. 22 de enero de 2025 [citado 28 de agosto de 2025];8:e541. Disponible en: <https://revdosdic.sld.cu/index.php/revdosdic/article/view/541>
122. Karina, la primera niña en padecer un síndrome “mortal” poscovid en Cuba: “Soy una sobreviviente”. [Internet]. 2020 [citado 2 Dic 2024]. Disponible: <http://www.cubadebate.cu/especiales/2021/09/16/karina-la-primera-nina-en-padecer-un-sindrome-mortal-poscovid-en-cuba-soy-una-sobreviviente/>
123. Guzmán María G., Resik S, Kourí V. Apuntes sobre la experiencia cubana en el enfrentamiento a la COVID-19(Rev Cubana Med Trop [Internet]. 2020 [citado 26 Feb 2025]; 72(2): e615. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S037507602020000200012&lng=es
124. Di Fabio JL, Gofin R, Gofin J. Análisis del sistema de salud cubano y del modelo atención primaria orientada a la comunidad. Revista Cubana de Salud Pública. [Internet]. 2020 [citado 2023 Nov 26]; 46(2): e2193. Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/rcsp/2020.v46n2/e2193/#>
125. Morales R, Mas P. Transformaciones en el sistema de salud en Cuba y estrategias actuales para su consolidación y sostenibilidad- Rev Panam Salud Publica. [Internet]. 2018 [citado 2023 Nov 26];42:e25. Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/rpsp/2018.v42/e25/es/>
126. Guanche H, Suárez A, Márquez A, González A, González L. Componente crítico en las estrategias de atención médica, prevención y control de la COVID-19. Educación Médica Superior [Internet]. 10 de junio de 2020 [citado 6 de marzo de 2025];34(2). Disponible en: <https://ems.sld.cu/index.php/ems/article/view/2385>
127. Portal Miranda JA. Enfrentamiento de emergencias epidemiológicas en Cuba. Rev Cuba Med Tropical [Internet]. 2024 [citado 8 Dic 2024]; 76. Disponible en: <https://revmedtropical.sld.cu/index.php/medtropical/article/view/1306>
128. Ministerio de Salud Pública. Resolución 128/2020. Publicada en la Gaceta Oficial de la República de Cuba, Edición Extraordinaria. 12 de mayo de 2020; Año CXVIII. Número 25. p. 295-8. [acceso 28/07/2020]. Disponible en: <http://www.gacetaoficial.gob.cu/> » <http://www.gacetaoficial.gob.cu/>
129. Mejías Y, Morales SI, Arteaga GA, Alfonso I. Estructuración del Protocolo Cubano de Actuación para la Atención de Casos COVID-19. Rev Cubana Salud Pública [Internet].

- 2021 [citado 17 Nov 2024]; 47 (3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-34662021000300014&script=sci_arttext&lng=en
130. UNICEF: Educación en tiempos de COVID-19. La experiencia cubana. Disponible en: <https://www.unicef.org/lac/media/21176/file>
 131. Ministerio de Salud Pública, Departamento Nacional Materno Infantil, Ibargollen Negrín L et al. Programa Nacional de Atención Materno Infantil. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; [Internet]. 2024 [citado 8 Dic 2024]. Disponible en: <http://www.bvscuba.sld.cu/libro/programa-nacional-de-atencion-materno-infantil/>
 132. Portal JA. Programa Materno Infantil: Prioridad para la salud pública aun en medio de la COVID-19. INFODIR. 2022;18(37):1-11
 133. Parra E, Lanio CA. Epidemiological behavior of COVID-19 in the early phase of the pandemic in Cuba Medwave 2021;21(1): e8011 PMID: 33617521 DOI [10.5867/medwave.2021.01.8111](https://doi.org/10.5867/medwave.2021.01.8111)
 134. Anuario Estadístico de Cuba. La Habana:ONEI, 2021. Disponible en: <https://www.onei.gob.cu/anuario-2021>
 135. Oliva Menacho JE. Pruebas moleculares para la detección de SARS-CoV-2. Rev Cub Med Mil [Internet]. 2022 Sep [citado 2025 Mayo 27]; 51(3): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572022000300033&lng=es. Epub 01-Sep-2022.
 136. Ryu J, Hagood JS, Haddad GG. Diagnostic approach to respiratory disease. In: Kliegman RM, St. Geme JW, et al., eds. Textbook of Pediatrics. 21sted.Philadelphia: Elsevier; 2020:2150–2161
 137. Mulet Pérez Agustín M., Mulet Gámez Agustín M., González Gabriel Perdomo. ¿Polipnea o taquipnea? Esa es la cuestión. Rev haban cienc méd [Internet]. 2022 Jun [citado 2025 Jul 03] ; 21(3): . Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2022000300015&lng=es. Epub 10-Jun-2022.
 138. Bishop WP,Dimmitt RA,Motil KL. Pediatric Gastroenterology. In: Pediatric Gastroenterology. In: Hay WW Jr, Levin MJ,Abzug MJ. Eds. Current Diagnosis Treatment: Pediatrics. 25th ed.New York: McGraw-Hill;2020:661-700
 139. [Moein S](#) , [Reza Hashemian SM](#), [Mansourafshar B](#) , [Khorram-Tousi A](#) , [Tabarsi P](#) , [Doty R](#) . Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. 2020 Aug;10(8):944-950. doi: 10.1002/alr.22587. Epub 2020 Jun 18. nt Forum Allergy Rhinol. 2020
 140. Hupper AR. Fever. In: Kliegman R, Toth Houdini Basel D. Nelson Pediatric Symptom Based Diagnosis Common Disease. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2023:964-992
 141. Lauck S, Gage S. Headaches. In: Kliegman R, Toth Houdini Basel D. Nelson Pediatric Symptom Based Diagnosis Common Disease. 2nd ed. Philadelphia. Elsevier; 2023:550-618
 142. Yusta A. Crisis convulsiva. Concepto, clasificación y etiología.Emergencias.2005,17:68-73
 143. Gurram B. Diarrhea. In: Kliegman R, Toth Houdini Basel D. Nelson Pediatric Symptom Based Diagnosis Common Disease. 2nd ed. Philadelphia. Elsevier; 2023:260-264

144. Casas MJ, Ayllón L. Anorexia en la infancia. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2002 sep. [citado 2025 Jul 03]; 74(3): 213-221. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312002000300005&lng=es.
145. Cortés Guerra Daniel, Jaramillo-Bustamante Juan Camilo, Sánchez-Pinto Nelson. Sepsis en pediatría: nuevos criterios diagnósticos y desafíos. Rev. chil. infectol. [Internet]. 2024 Oct [citado 2025 Jul 04] ; 41(5): 611-622. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182024000500611&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182024000500611>
146. De Backer D, Deutschman CS, Hellman J, Nainan S, Ostermann M, Prescott H, et al. Surviving sepsis campaign research priorities 2023. Crit Care Med. 2024; 52(2): 268-96. doi: 10.1097/CCM.0000000000000613
147. Monteverde E, Castillo A, Aguilera VA, Acuña JS. Insuficiencia respiratoria e indicaciones de ventilación mecánica. En: Arias MP, Campo-Miña S, Fernández Sarmiento J, Fernández A. Tratado de Cuidados Intensivos Pediátricos. Editora Distribuna. 2023;81-85.
148. Meyer NJ, Gattinoni L, Calfee CS. Acute respiratory distress syndrome. Lancet. 2021;398(10300):622–37.
149. Escalante R, Disfunción orgánica múltiple en niños. En: Arias MP, Campo-Miña S, Fernández Sarmiento J, Fernández A. Tratado de Cuidados Intensivos Pediátricos. Editora Distribuna. 2023;259-271.
150. CIE-11 International Classification of Diseases 11th Revision The global standard for diagnostic health information para estadísticas de mortalidad y morbilidad [Internet]. 2023 [citado 2023 Dic 03]. Disponible en: <https://icd.who.int/browse11/l-m/es ICD-11>
151. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. 2020 Jun 25;58(7):1131-1134. doi: 10.1515/cclm-2020-0198 Clin Chem Lab Med
152. Dornes R, Sosa A, Frías AS, Thampy K, Martínez Y, Cerdeira AR, López K. et al. Características y evolución de los patrones radiológicos en pacientes con COVID-19. Revista Médica Electrónica de Ciego de Ávila. [Internet]. 2023 [citado 2023 Dic 03];29: e3173. Disponible en: <https://revmediciego.sld.cu/index.php/mediciego/article/view/3173>
153. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. JAMA. 2013;310(20):1-95.
154. Fonseca M, Casanova M. F., Chávez D. M., Toledo M. E., Díaz L. D. L. C., Geroy E. R. Características clínicas de pacientes en edad pediátrica con COVID-19 en diferentes momentos epidemiológicos. Cienfuegos (2020-2022). Revista Cubana de Pediatría [revista en Internet]. 2023 [citado 2023 Dic 10]; 95(0):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <https://revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/4073>
155. Mengana E, Pérez Y, Portuondo D, Pérez Y, Portuondo D, Domínguez D, Álvarez R, Rodríguez Y. Caracterización clínico-epidemiológica de los niños positivos a SARS-COV-2 en Santiago de Cuba.. Rev Cubana Pediatría [Internet]. 2020 [citado 22 Nov 2024]; 92. Disponible en: <https://revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1177>
156. Fornaris YA, Ávila V, Pérez D. Hallazgos radiológicos en pacientes con la COVID-19. Rev Cubana Med Milit [Internet]. 9 de noviembre de 2023 [citado 12 de mayo de

- 2025];52(4):e02302623. Disponible en:<https://revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/2623>
157. Martínez Chamorro E, Díez Tascón A, Ibáñez Sanz L, Ossaba Vélez S, Borrueal Nacenta S. Radiologic diagnosis of patients with COVID-19. *Radiologia (Engl Ed)*. 2021 Jan-Feb;63(1):56-73. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rx.2020.11.001. Epub 2020 Nov 24. PubMed PMID: 33339622.
158. Ayithey FK, Chiwero NB, Dhar BK, Tetley EL, Saptoro A. Epidemiology, clinical characteristics and treatment of SARS-CoV-2 infection in children: A narrative review. *Int J Clin Pract*. 2021 Dec;75(12):e15012. doi: 10.1111/ijcp.15012. PubMed PMID: 34806816.
159. Solito C, Hernández-García, M, Casamayor, NA, Ortiz AP, Pino R, Alsina L, de Sevilla M.F. Ingresos COVID-19: intentando comprender el impacto real de la infección en pacientes hospitalizados. *Anales de Pediatría* 100 [Internet]. 2021 [citado 2024 Dic 10] 342---351. Disponible en:www.analesdepediatria.org.
160. Alvaré L, Pozo A, Barroso L, Porta M, Felipe D. Historia de los coronavirus: COVID-19 en niños y adolescentes. *Rev Ciencias Médicas* [Internet]. 2023 [citado 18 Nov 2024]; 27. Disponible en: <https://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/6097>
161. Goldstein E, Lipsitch M y Cevik M. On the effect of age on the transmission of SARS-CoV-2 in households, schools and the community. *J Infect Dis* [Internet]. 2021 [citado 18 Nov 2024]; 223(3): 362-369. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33119738/>
162. Viner M, Mytton O, Bonnell C, Melendez-Torres GJ, Ward J, Hudson L, et al. Susceptibility to and transmission of COVID-19 amongst children and adolescents compared with adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2021 [citado 18 Nov 2024]; 175(2): 143-156. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32975552/>
163. Zhu Y., Bloxham C. J., Hulme K. D., Sinclair J. E., Tong Z. W. M, Steele L. E, Short K. R.. A meta-analysis on the role of children in SARS-CoV-2 in household transmission clusters. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2021[citado 18 Nov 2024]; 72(12): e1146-e1153. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1825>
164. Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, Magnusson OT, Melsted, Norddahl, GL, Stefansson K. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 [citado 18 Nov 2024]; 382:2302-2315. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006100>
165. Serrano A, Ruíz A, del Río A, Antón P B, Micó RM, Calderón A, Martín V. Efecto de la variante Ómicron sobre la incidencia y la letalidad durante la 6.ª onda epidémica COVID-19 en España. *Medicina Familiar.Semergen*. [Internet]. 2020 [citado 18 Nov 2024]; 50(2). Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40>
166. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, et al. Epidemiology of COVID-19: Asystematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol*. 2021; 93: 1449-58. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmv.26424>
167. Li B, Zhang S, Zhang R, Chen X, Wang Y, Zhu C. Características epidemiológicas y clínicas de COVID-19 en niños: una revisión sistemática y metaanálisis. *Front Pediatr*[Internet]. 2020 [citado 6 Feb 2022]; 8:[aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fped.2020.591132>

168. Mustafa NM, A Selim L. Characterization of COVID-19 Pandemic in Paediatric Age Group: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Virol*[Internet]. 2020 [citado 28 Feb 2023];128:104395. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104395>
169. Piznyur I, Lebedinskaya G, Belykh N, Akimova E, Anikeeva N, Panferukhina A. Características clínicas y epidemiológicas de la COVID-19 en niños. *Rev Cubana Pediatría* [Internet]. 2024 [citado 23 Nov 2024]; 96. Disponible en: <https://revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/5496>
170. Chang TH, Wu JL, Chang LY. Clinical characteristics and diagnostic challenges of pediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Formos Med Assoc.* 2020 May;119(5):982-989. doi: 10.1016/j.jfma.2020.04.007. PubMed PMID: 32307322.
171. Aguirre E, Coca D, Gallego C, Navallas M, Rasero M, Pont M. Pediatric chest X-rays during the COVID-19 pandemic. *Radiologia (Engl Ed)*. 2021 Mar-Apr;63(2):106-114. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rx.2020.11.008. PubMed PMID: 33483143.
172. González-Escalada Mena P. La pandemia del COVID-19 como crisis urbana: Una oportunidad para repensar el futuro de las ciudades e impulsar una diplomacia urbana efectiva. *International relation* [Internet]. 2021 [citado 4 de febrero de 2025];(22):83-95. Disponible en: <https://revistas.comillas.edu/index.php/internationalrelations/article/view/17619>
173. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Actualización epidemiológica: SARS-CoV-2 y otros virus respiratorios. 8 de enero del 2024. Washington DC. OPS/OMS [Internet]. 2024 [citado 4 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/actualizacion-epidemiologica-sars-cov-2-otros-virus-respiratorios-region-america-8>
174. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. PubMed PMID: 32171076.
175. Ramírez González AD, Montero Castrillón M, Vázquez Vázquez L. Caracterización de pacientes con COVID-19 en una unidad cuidados intensivos. *Rev Cuba Med Tropical* [Internet]. 2021 [citado 8 Dic 2024]; 73 (1). Disponible en: <https://revmedtropical.sld.cu/index.php/medtropical/article/view/592>
176. Zheng F, Lia C, Fan H, Chen, H, Zhao XG, Xie ZG, Jin RM. Clinical characteristic of children with coronavirus disease 2019 in Hubei, China. *Curr Med Sci.* [Internet]. 2020 [citado 25 Nov 2024]; 40(2):275-280. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.12.21253472v1.full.pdf>
177. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, Zhang W, Wang Y, Bao S, Li Y, Wu C, Liu H, Liu D, Shao J, Peng X, Yang Y, Liu Z, Xiang Y, Zhang F, Silva RM, Pinkerton KE, Shen K, Xiao H, Xu S, Wong GWK; 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. PubMed PMID: 32187458.
178. Li Y, Deng W, Xiong H Li, H., Chen Z., Nie Y, Li, J. Factores relacionados con la inmunidad asociados con la neumonía en 127 niños con enfermedad por coronavirus 2019 en

- Wuhan. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2020[citado 6 Mar2023];55(9):235460. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ppul.24907>
179. Wei M, Yuan J, Liu Y, Fu T, Yu X, Zhang ZJ. Novel Coronavirus Infection in Hospitalized Infants Under 1 Year of Age in China. *JAMA*. 2020 Apr 7;323(13):1313-1314. doi: 10.1001/jama.2020.2131. PubMed PMID: 32058570.
 180. Castilla J, Moreno C, Ibero C, Martínez I, Trobajo C, Ezpeleta C, Guevara M, En Navarra GPEEC. [First wave of the COVID-19 pandemic in Navarre, Spain, February-June 2020]. *An Sist Sanit Navar*. 2022 Mar 31;45(1):e0954. Spanish. doi: 10.23938/ASSN.0954. PubMed PMID: 34142991.
 181. Lazzerini M, Sforzi I, Trapani S, Biban P, Silvagni D, Villa G, Tibaldi J. et al. COVID-19 Italian Pediatric Study Network. Characteristics and risk factors for SARS-CoV-2 in children tested in the early phase of the pandemic: a cross-sectional study, Italy, 23 February to 24 May 2020. *Euro Surveill*. 2021 Apr;26(14):2001248. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.14.2001248. PubMed PMID: 33834960
 182. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, Satlin MJ, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med*. 2020 Jun 11;382(24):2372-2374. doi: 10.1056/NEJMc2010419. PubMed PMID: 32302078.
 183. Amaya G, Santoro A, Fernández K, Dewaele R. Factores asociados a la positividad de la PCR para SARS-CoV-2 en menores de 15 años. *Arch. Pediatr. Urug.* [Internet]. 2022 [citado 2025 Mar 04] ; 93(nspe2): e226. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492022000401226&lng=es
 184. Olivo RE, García MA, Arias VA, Viteri JA. Covid-19 epidemiology in pediatric patients from Ecuador. *AVFT* [Internet]. 2023 [citado 2024 Nov 25];41(1). Disponible en: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_aavft/article/view/26034
 185. Aranda C del V, Fajardo E, Conde A de J, Espinel DA, Campaña DC, Subero AD. Correlación radiológica y clínica en niños con COVID-19. Servicio de Emergencia, Hospital General Quito Sur. 2020. *MetroCiencia* [Internet]. 2021 [citado 2025 Mar 04];29(2):11-7. Disponible en: <https://www.revistametrociencia.com.ec/index.php/revista/article/view/169>
 186. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Jun 25;58(7):1021-1028. doi: 10.1515/cclm-2020-0369. PubMed PMID: 32286245.
 187. Gómez-de-Segura GD, González MO, Pedraza MA. Asociación de marcadores inflamatorios en COVID-19 severo al ingreso con mortalidad y disfunción orgánica. *Med Crit.* [Internet]. 2023 [citado 2025 Mar 04];37(4):276-290. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/COMPLETOS/medcri/2023/ti234.pdf>
 188. Ipanaqué C, Hilario K, Huamán L, Jiménez Y, Julián-Guevara K, Isla F, et al. Biomarcadores asociados al pronóstico de formas severas y críticas de COVID-19 *Rev Méd Trujillo*. 2021;16(1):66-73. DOI:<http://doi.org/10.17268/rmt.2020.v16i01.1215>.
 189. Guzmán MG, Pérez L, Tejero Y, Macías L, Mederos D, Aguado M, et al. Vigilancia genómica de las variantes de SARS CoV-2 que circularon en Cuba, marzo de 2020 a septiembre 2022. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba* [Internet]. 2023[citado 15

- Jul 2024];13(4). Epub 01-Dic-2023 Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-01062023000400021
190. López C, Granados R. Análisis estadístico de casos positivos en niños y adolescentes en México: COVID-19. Perspectivas De La Ciencia Y La Tecnología, [Internet]. 2023 [citado 27 Nov 2024] 6(11), 30-39. Disponible en:
<https://revistas.uaq.mx/index.php/perspectivas/article/view/1092>
 191. Uka A, Buettcher M, Bernhard S, Fougère Y, Moussaoui D, Kottanattu L, et al. Paediatric Surveillance Unit (SPSU). Factors associated with hospital and intensive care admission in paediatric SARS-CoV-2 infection: a prospective nationwide observational cohort study. Eur J Pediatr. 2022 Mar;181(3):1245-1255. doi: 10.1007/s00431-021-04276-9. Epub 2021 Nov 29. Erratum in: Eur J Pediatr. 2022 Mar;181(3):1257. doi: 10.1007/s00431-021-04359-7. PubMed PMID: 34845526.
 192. Tagarro A, Cobos E, Villaverde S, Sanz FJ, Grasa C, Soriano A, Hernanz A, et al. ÉPICO-AEP Working Group. Clinical spectrum of COVID-19 and risk factors associated with severity in Spanish children. Eur J Pediatr. 2022 Mar;181(3):1105-1115. doi: 10.1007/s00431-021-04306-6. PubMed PMID: 34738173.
 193. Wong-Chew, R. M., Noyola, D. E., Villa, A. R.. Características clínicas y factores de riesgo de mortalidad en menores de 18 años con COVID-19 en México y Ciudad de México. Anales de Pediatría. [Internet]. 2022 [citado 12 Dic 2024]; 97(2):119-128 Disponible en:
<https://www.analesdepediatría.org/DOI:10.1016/j.anpedi.2021.07.014>
 194. Belykh, N., Akimova, E., Anikeeva, N., Piznyur, I., Panferukhina, A., Lebedinskaya, G. Clinical and epidemiological features of the covid-19 in children. Revista Cubana de Pediatría. [Internet]. 2024 [citado 6 Dic 2024];96:e5496.Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-75312024000100027&lng=es&nrm=iso&tlng=en
 195. Pineda Tenor D, Rodríguez Borja E, Gascón Luna F, Pacheco Delgado M, Lorenzo Lozano MC, Prada de Medio E, Bandrés Moya F, Cámara Hernández V, Marcos de la Iglesia V, García-Alcalá Hernández M, Prieto Menchero S. COVID-19. Perspectiva desde el laboratorio clínico. Revista de Medicina de Laboratorio. [Internet]. 2020 [citado 27 Nov 2024] 1(1):1-12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.20960/revmedlab.00023>.
 196. Bohn MK, Lippi G, Horvath A, Sethi S, Koch D, Ferrari M, Wang CB, Mancini N, Steele S, Adeli K. Molecular, serological, and biochemical diagnosis and monitoring of COVID-19: IFCC taskforce evaluation of the latest evidence. Clin Chem Lab Med. 2020 Jun 25;58(7):1037-1052. doi: 10.1515/cclm-2020-0722. PubMed PMID: 32459192.
 197. Campo-Martínez María de los Ángeles del, Sánchez-Jara Berenice, López-Santiago Norma C., Lozano-Garcidueñas Mónica, Soto-Padilla Janet, Moreno-González A. Mansheca et al . COVID-19 en el paciente pediátrico. Gac. Méd. Méx [Internet]. 2021 [citado 2025 Mar 04] ; 157(Suppl 3): S120-S130. Disponible en:
http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132021000900017&lng=es
 198. Leisman D. E., Ronner L., Pinotti R., Taylor M. D., Sinha P., Calfee C. S., Deutschman C. S. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: A rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. Lancet Respir Med., 8

- [Internet]. 2023 [citado 2025 Mar 04], pp. 1233-1244 Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30404-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30404-5)
199. Nandy A, Mondal T, Datta D, Ray S, Kumar N, Ivan MD, Hazra A, Mondal R. Serum Ferritin as a Diagnostic Biomarker for Severity of Childhood Sepsis. *Indian Pediatr.* 2021 Dec 15;58(12):1143-1146. PubMed PMID: 34047717.
 200. Organización Panamericana de la Salud. Síntesis de evidencia y recomendaciones: directrices para la profilaxis y el manejo de pacientes con COVID-19 leve y moderada en América Latina y el Caribe. *Rev Panam Salud Pública.* [Internet]. 2022 [citado 25 Nov 2024]; 46: e134. Disponible en: <https://scielosp.org/article/rpsp/2022.v46/e134/es/>
 201. Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J. Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. *AJR Am J Roentgenol.* 2020 May;214(5):1072-1077. doi: 10.2214/AJR.20.22976. PubMed PMID: 32125873.
 202. Ramirez-Suarez KI, Miranda-Schaeubinger M, Rapp JB, Sodhi KS, Saul D, Andronikou S. Publication timeline of chest imaging reporting in children with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review spanning 2020. *Pediatr Radiol.* 2022 Sep;52(10):1998-2008. doi: 10.1007/s00247-022-05466-9. PubMed PMID: 35953542.
 203. Zimmermann P, Curtis N. COVID-19 in Children, Pregnancy and Neonates: A Review of Epidemiologic and Clinical Features. *Pediatr Infect Dis J.* 2020 Jun;39(6):469-477. doi: 10.1097/INF.0000000000002700. PubMed PMID: 32398569.
 204. Fornaris Pérez YA, Ávila Silva V, Pérez Aguedo D. Hallazgos radiológicos en pacientes con la COVID-19. *Revista Cubana de Medicina Militar.* [Internet]. 2023 [citado 25 Nov 2024]; 52(4):e02302623. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0138-65572023000400013&lng=es&nrm=iso
 205. Otoy-Tono AM, García-Chabur MA, Jaramillo-Moncayo C, Campos-Mahecha AM. COVID-19: Generalidades, comportamiento epidemiológico y medidas adoptadas en medio de la pandemia en Colombia. *Acta otorrinolaringol. cir. cabeza cuello* [Internet]. 2020 [citado 26 Ene 2021];48(1):79-92. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/06/1097460/7-covid-19-generalidades-1.pdf>
 206. Rasero-Bellmunt C, Vicent-Castelló M, Herrero-Galiana A, González-de Dios J. COVID-19 en pediatría: descripción clínica y microbiológica de los pacientes ingresados en un hospital terciario. *Rev Pediatr Aten Primaria* [Internet]. 2023 [citado 2025 Mar 04]; 25(97): 21-30. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322023000100004&lng=es
 207. Pascual Gómez NF, Monge Lobo I, Granero Cremades I, Figuerola Tejerina A, Ramasco Rueda F, von Wernitz Teleki A, Arrabal Campos FM, Sanz de Benito MA. Potenciales biomarcadores predictores de mortalidad en pacientes COVID-19 en el Servicio de Urgencias [Potential biomarkers predictors of mortality in COVID-19 patients in the Emergency Department]. *Rev Esp Quimioter.* 2020 Aug;33(4):267-273. Spanish. doi: 10.37201/req/060.2020. PubMed PMID: 32657550.
 208. Ordoñez-Condezo TE, Moquillaza-Alcantara VH. Factores asociados a la COVID-19 moderada y grave en pacientes pediátricos. *Rev Cubana Med Milit* [Internet]. 2024 [citado

209. Vasco-Morales S, Vasco-Toapanta CS, Toapanta-Pinta P. Características clínicas, radiológicas y de laboratorio en niños con diagnóstico de COVID-19: Metaanálisis de proporción única [Internet]. SciELO Preprints. 2020 [citado 4 mar 2025]. Disponible en: <https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/view/278>
210. Bellino S, Punzo O, Rota MC, Del Manso M, Urdiales AM, Andrianou X, Fabiani M, Boros S, Vescio F, Riccardo F, Bella A, Filia A, Rezza G, Villani A, Pezzotti P; COVID-19 WORKING GROUP. COVID-19 Disease Severity Risk Factors for Pediatric Patients in Italy. *Pediatrics*. 2020 Oct;146(4):e2020009399. doi: 10.1542/peds.2020-009399.. PubMed PMID: 32665373.
211. Aparicio C, Willis ZI, Nakamura MM, Wolf J, Little C, Maron GM, Sue PK, Anosike BI, Miller C, Bio LL, Singh P, James SH, Oliveira CR. Risk Factors for Pediatric Critical COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *medRxiv* [Preprint]. 2024 Jan 18:2024.01.17.24301452. doi: 10.1101/2024.01.17.24301452. Update in: *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2024 Jul 20;13(7):352-362. doi: 10.1093/jpids/piae052. PubMed PMID: 38293040.
212. González R. A multicenter national survey of children with SARS-CoV-2 infection admitted to Spanish Pediatric Intensive Care Units." *Intensive care medicine* [Internet]. 2023 [citado 2025 Mar 04]; 46 (2020): 1774-1776. Disponible en: <https://vhir.vallhebron.com/en/research/publications?page=200>
213. Fislér G, Izard SM, Shah S, Lewis D, Kainth MK, Hagmann SHF, Belfer JA, Feld LM, Mastroianni F, Kvasnovsky CL, Capone CA, Schneider J, Sweberg T, Schleien C, Taylor MD; Northwell COVID-19 Research Consortium. Characteristics and risk factors associated with critical illness in pediatric COVID-19. *Ann Intensive Care*. 2020 Dec 19;10(1):171. doi: 10.1186/s13613-020-00790-5. PubMed PMID: 33340348.
214. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020 May 23;395(10237):1607-1608. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1. PubMed PMID: 32386565.
215. Feng Y, Ling Y, Bai T, Xie Y, Huang J, Li J, Xiong W, Yang D, Chen R, Lu F, Lu Y, Liu X, Chen Y, Li X, Li Y, Summah HD, Lin H, Yan J, Zhou M, Lu H, Qu J. COVID-19 with Different Severities: A Multicenter Study of Clinical Features. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Jun 1;201(11):1380-1388. doi: 10.1164/rccm.202002-0445OC. PubMed PMID: 32275452.
216. Tsabouri S, Makis A, Kosmeri C, Siomou E. Risk Factors for Severity in Children with Coronavirus Disease 2019: A Comprehensive Literature Review. *Pediatr Clin North Am*. 2021 Feb;68(1):321-338. doi: 10.1016/j.pcl.2020.07.014. PubMed PMID: 33228941.
217. Oualha M, Bendavid M, Bertelool L, Corsia A, Lesage F, Vedrenne E, Salvador E, et al. Severe and fatal forms of COVID-19 in children. *Arch Pediatr* 2020 Jul;27(5):235-238. Doi:10.1016/j.arcped.2020.05.010 Epub 2020 Jun
218. Wong-Chew RM, Noyola, Villa AR. Características clínicas y factores de riesgo demortalidad en menores de 18 años con COVID-19 en México y Ciudad de México. *Anales de Pediatría* 97, 2022; 119-128

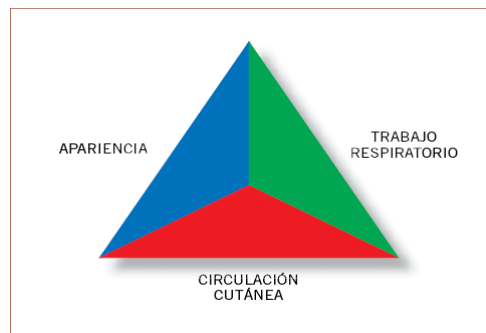
219. Lavillegrand JR, Garnier M, Spaeth A, Mario N, Hariri G, Pilon A, Berti E, Fieux F, Thietart S, Urbina T, Turpin M, Darrivere L, Fartoukh M, Verdonk F, Dumas G, Tedgui A, Guidet B, Maury E, Chantran Y, Voiriot G, Ait-Oufella H. Correction to: Elevated plasma IL-6 and CRP levels are associated with adverse clinical outcomes and death in critically ill SARS-CoV-2 patients: inflammatory response of SARS-CoV-2 patients. *Ann Intensive Care*. 2021 Jun 9;11(1):93. doi: 10.1186/s13613-021-00879-5. Erratum for: *Ann Intensive Care*. 2021 Jan 13;11(1):9. doi: 10.1186/s13613-020-00798-x. PubMed PMID: 34106340.
220. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, Taylor MD, Sinha P, Calfee CS, Hirayama AV, Mastroiani F, Turtle CJ, Harhay MO, Legrand M, Deutschman CS. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med*. 2020 Dec;8(12):1233-1244. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30404-5. PubMed PMID: 33075298.
221. Visa-Reñé N, Rubio-Páez A, Comparación de biomarcadores inflamatorios plasmáticos en pacientes con SIM-PedS versus infecciones potencialmente graves en pacientes pediátricos. *Reumatología Clínica* 20 [Internet]. 2024 [citado 6 Dic 2024]; 20(2): 84–91.91 Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2023.09.004>
222. Cortez JC. Utilidad de los reactantes de fase aguda en la predicción de severidad de la COVID-19 en niños atendidos en el servicio de pediatría del hospital regional Honorio Delgado, [Tesis de especialidad Cirugía]. Arequipa:UCSM, 2021. <https://repositorio.ucsm.edu.pe/items/dc4d747e-0e4b-4351-b8a2-1330fa6d6b59>
223. Guo CX, He L, Yin JY, Meng XG, Tan W, Yang GP, Bo T, Liu JP, Lin XJ, Chen X. Epidemiological and clinical features of pediatric COVID-19. *BMC Med*. 2020 Aug 6;18(1):250. doi: 10.1186/s12916-020-01719-2. PubMed PMID: 32762696.
224. Pal M, Berhanu G, Desalegn C, Kandi V. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2): An Update. *Cureus*. 2020 Mar 26;12(3):e7423. doi: 10.7759/cureus.7423. PubMed PMID: 32337143.
225. Álvarez I, Ponce J. SARS- CoV-2: la nueva pandemia. *Rev Cubana Pediatría* [Internet]. 2020 [citado 12 Dic 2024]; 92 . Disponible en: <https://revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1179>
226. Williams N, Radia T, Harman K, Agrawal P, Cook J, Gupta A. COVID-19 Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review of critically unwell children and the association with underlying comorbidities. *Eur J Pediatr*. 2021 Mar;180(3):689-697. doi: 10.1007/s00431-020-03801-6. PubMed PMID: 32914200.
227. Sachs JD, Karim SSA, Akinin L, Allen J, Brosbøl K, Colombo F, Barron GC, et al. The Lancet Commission on lessons for the future from the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2022 Oct 8;400(10359):1224-1280. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01585-9. PubMed PMID: 36115368.
228. Fernández JL. Aproximación y estabilización inicial del niño enfermo o accidentado. Triángulo de evaluación pediátrica. ABCDE. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en urgencias de pediatría. Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (SEUP) 4ª EDICIÓN, . [Internet]. 2024 [citado 12 Dic 2024]. Disponible en : https://seup.org/wp-content/uploads/2024/04/2_Estabilizacion_4ed.pdf

229. Golan-Tripto I, Goldbart A, Akei K, Dizitzer Y, Novack V, Tal A. Modified Tal Score: Validated score for prediction of bronchiolitis severity. *Pediatr Pulmonol.* 2018 Jun;53(6):796-801. doi: 10.1002/ppul.24007. PubMed PMID: 29655288.

ANEXOS

Anexo I TRIÁNGULO DE EVALUACIÓN PEDIÁTRICA. 228

TEP es una herramienta rápida y útil para la valoración inicial del paciente pediátrico. Es de fácil aplicación, puesto que no requiere de estetoscopio, otoscopio o cualquier otra herramienta, más allá de la visión y el oído del facultativo.



- Apariencia: es el lado más importante, y da una idea de la perfusión y oxigenación cerebral. Tono, reactividad, mirada, llanto, lenguaje, consolabilidad.
- Circulación cutánea: valorando visualmente la piel podemos hacernos una idea de la perfusión y el gasto cardíaco, color de la piel (palidez, livedo, cianosis, cutis marmorata).
- Respiratorio: da una idea de la ventilación y la oxigenación. Trabajo respiratorio retracción /tiraje, aleteo, taquipnea, bradipnea. Postura anormal: olfateo, en trípode, o rechaza el decúbito. Cabeceo: aparece con más frecuencia en los lactantes. Ruidos respiratorios anormales (quejido, sibilancias, disfonía). Postura anormal: olfateo, en trípode, o rechaza el decúbito. Cabeceo: aparece con más frecuencia en los lactantes.

Anexo II SCORE DE TAL ²²⁹

La escala de Tal, cuenta con cuatro incisos, valorados de manera independiente de 0 a 3. La frecuencia respiratoria, las sibilancias, la cianosis, las retracciones intercostales, se puntúan desde 0: ausencia, hasta 3: severa.

Modified Tal score					
Score	Respiratory rate (breaths/min)		Wheezing/Crackles	O ₂ Saturation (room air)	Accessory respiratory muscle utilization
	Age <6 months	Age ≥6 months			
0	≤40	≤30	None	≥95	None (no chest in-drawing)
1	41-55	31-45	Expiration only	92-94	+ Presence of mild intercostal in-drawing
2	56-70	46-60	Expiration and inspiration with stethoscope only	90-91	++ Moderate amount of intercostal in-drawing
3	≥71	≥61	Expiration and inspiration without stethoscope	≤89	+++ Moderate or marked intercostal in-drawing, with present of head bobbing or tracheal tug

ANEXO III FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

DATOS CLÍNICOS – EPIDEMIOLÓGICOS		
PACIENTE (iniciales)		
EDAD	SEXO	PROVINCIA DE REPORTE
REPORTE CLÍNICO AL INGRESO <input type="checkbox"/> Asintomático <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderado <input type="checkbox"/> Severo		FIS _____ FD _____ FIS / FD < 5 días _____ 5 – 10 días _____ > 10 días _____
COMORBILIDADES <input type="checkbox"/> Ninguna <input type="checkbox"/> Una <input type="checkbox"/> Dos o más		ÍNDICE NEUTRÓFILO / LÍMFOCITO (INL) ≥ 3 <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
PATOLOGÍAS <input type="checkbox"/> respiratoria crónica <input type="checkbox"/> digestivas <input type="checkbox"/> cardiovasculares <input type="checkbox"/> endocrinas <input type="checkbox"/> oncohematológicas <input type="checkbox"/> metabólicas <input type="checkbox"/> neurológicas _____ autoinmunes <input type="checkbox"/> nutricionales <input type="checkbox"/> genéticas Otras _____		CLÍNICA INICIAL <input type="checkbox"/> tos <input type="checkbox"/> odinofagia <input type="checkbox"/> fiebre <input type="checkbox"/> lesiones en piel <input type="checkbox"/> rinorrea <input type="checkbox"/> diarrea <input type="checkbox"/> cefalea <input type="checkbox"/> polipnea <input type="checkbox"/> obstrucción nasal <input type="checkbox"/> convulsiones Otras _____
SEVERIDAD DE LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2		
INGRESO DIRECTO EN UCIP <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No		ALTERACIÓN DE BIOMARCADORES Leucocitosis Sí _____ No _____ Leucopenia Sí _____ No _____ INL ≥ 3 Sí _____ No _____ Ferritina elevada Sí _____ No _____ Dímero D elevado Sí _____ No _____ IL-6 elevada Sí _____ No _____ LDH elevada Sí _____ No _____
CLÍNICA DE GRAVEDAD <input type="checkbox"/> Sepsis <input type="checkbox"/> Shock <input type="checkbox"/> Polipnea <input type="checkbox"/> Insuficiencia respiratoria <input type="checkbox"/> SDRA <input type="checkbox"/> Neurológicos <input type="checkbox"/> Neumonía <input type="checkbox"/> EDA c/s deshidratación <input type="checkbox"/> Disfunción miocárdica		TIEMPO DE POSITIVIDAD DEL PCR <input type="checkbox"/> ≤5 días <input type="checkbox"/> 6 – 10 días <input type="checkbox"/> ≥11 días
		PATRÓN RADIOGRÁFICO INICIAL <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Típico <input type="checkbox"/> Indeterminado <input type="checkbox"/> Atípico

PRODUCCION CIENTIFICA DEL AUTOR SOBRE TEMA DE LA TESIS

1. Caracterización clínico epidemiológica de 183 niños cubanos con infección por SARS-CoV- 2. Rev Cubana de Pediatría 92(Suplemento especial) e 1256. 2020. Autora.
2. La COVID-19 en niños y adolescentes cubanos. An Acad Cienc Cuba. 2024; 14(2). Autora
3. Biomarcadores de inflamación en niños cubanos con infección por SARS-CoV-2 en terapia intensiva en San Miguel del Padrón. Rev Cubana Pediatría vol.96 La Habana 2024 Epub 10-Ago-2024 Coautora.
4. Pediatría. Editorial Ciencias Médicas 2da. Ed.2024. Infecciones por virus. SARS-Cov-2. Tomo IV. Capítulo 115(186-226). Colectivo de autores.

OTRAS PUBLICACIONES RELACIONADAS

1. Anemia microangiopática y Síndrome Inflamatorio Multisistémico en pacientes pediátrico cubano. Rev Cubana de Pediatría 92(Suplemento especial) e 1253. 2020. Coautora.
2. Síndrome Inflamatorio Multisistémico en niños asociado a la COVID -19. Rev Cubana de Pediatría 92(Suplemento especial) e 1202. 2020. Coautora.
3. Comportamiento clínico epidemiológico y cardiovascular en niños convalecientes de COVID – 19 en Villa Clara. Rev Cubana de Pediatría 93(Suplemento especial) e1335 2021 Coautora.
4. Caracterización epidemiológica de pacientes pediátricos con COVID – 19 atendidos en provincia Villa Clara. Acta Médica del Centro Vol. 15 (4) Octubre – Diciembre 2021. Coautora.
5. Recomendaciones para el abordaje de la parada cardiorrespiratoria en niños durante la COVID-19. Rev Cubana de Pediatría. 2021: 92(Suplemento especial) e1201. Coautora

6. Real-world effectiveness of the heterologous SOBERANA-02 and SOBERANA-Plus vaccine scheme in 2–11 years-old children during the SARS-CoV-2 Omicron wave in Cuba: a longitudinal case-population study. The Lancet Regional Health – Américas 2024; 34: 100750. Coautora.
7. Therapeutic Effectiveness of Interferon alpha2b against COVID – 19. The Cuban experience. Journal of Interferon and Citokine Research. Vol 4. (9). 2020 Coautora.
8. Therapeutic Effectiveness of Interferon alpha2b treatment for Covid – 19. Therapeutic Effectiveness of Interferon alpha2b treatment for COVID – 19. Journal of Interferon and Citokine Research 2020. Coautora.
9. Síndrome de dificultad respiratoria aguda en niños. Duración y supervivencia. Rev Cubana de Pediatría 92(Suplemento especial) e 973.2020 Coautora.
10. Programa Nacional de Atención Materno Infantil. La Habana: Editorial Ciencias Médicas. 2024. Colectivo de autores.

ARTÍCULOS EN BOLETINES NO INDEXADOS.

1. Crónica del enfrentamiento a la pandemia en Cuba desde la mirada del Programa materno infantil. Andar la Salud. Boletín OPS/OMS vol 25(1) Enero – Marzo 2021 Colectivo de Autores .
2. Miradas pediátricas a la epidemia y la vacunación en el contexto cubano. Andar la Salud. Boletín OPS/OMS vol 25(3) Julio – Octubre 2021. Colectivo de Autores.
3. La COVID -19 en niños y adolescentes cubano. Boletines Minsap, Flacso, Universidad de La Habana, ONEI. 2021-22. Disponible en: www.unicef.org/cuba/reporte-covid-19-ninas-ninos-adolescentes-cuba. Colectivo de autores.

EVENTOS CIENTIFICOS

1. WEBINAR Sede OPS/OMS. Panel “Experiencia cubana en el tratamiento a la COVID-19”. Conferencia Manejo de COVID-19 en niños y adolescentes. 2020. **Ponente**
2. NEFROCOVID. Hospital Hermanos Ameijeiras. Sociedad Cubana de Nefrología. Conferencia Comportamiento de la COVID-19 en edades pediátricas. 2021. **Ponente**
3. WEBINAR Sede OPS/OMS. Prevención y control de infecciones y nuevo coronavirus COVID – 19: precauciones estándares y uso de equipos de protección individual. 2021.

Participante

4. WEBINAR Sede OPS/OMS. Jornada Iberoamericana Lecciones aprendidas de la COVID y retos Sistemas de Salud. Conferencia Gestión clínica. Atención pediátrica en el enfrentamiento a la COVID – 19 en Cuba. 2021. **Ponente**
5. Congreso Internacional de Investigadores sobre infancia, adolescencia y juventudes. Conferencia Mirada biopsicosocial de la COVID- 19 en edades pediátricas. Palacio de Convenciones La Habana. 29-31 de marzo del 2022. **Ponente**
6. Taller “El enfrentamiento a la COVID-19 en la Clínica 43”. Conferencia Atención del niño con COVID-19. 28-29 de abril del 2022. **Ponente**
7. Convención de Salud del Hospital Pediátrico Universitario Paquito González Cueto. Conferencia Eventos epidemiológicos adversos, mirada desde la Pediatría. 11 de mayo del 2022. **Ponente**
8. Taller Actualización del enfoque terapéutico COVID-19. Conferencia Actualización del enfoque terapéutico COVID-19 en Pediatría. Hotel Nacional. OPS. Minsap. Mayo 2022. **Ponente**
9. Ante la COVID – 19: Las vacunas cubanas. Intercambio Medicc OPS/OMS. 14-18 de junio del 2022. Hotel Meliá Habana. **Participante**

10. XV Jornada Provincial de Pediatría. Capitulo Villa Clara. Conferencia Retos de desafíos de la Pediatría cubana. 24-28 de octubre del 2022. **Ponente**
11. I Simposio en Investigación clínica. Convención Científica Hermanos Ameijeiras. 3 de diciembre del 2022. **Participante**
12. Jornada Provincial de Pediatría. Conferencia Perspectiva en la era post COVID 19. Hospital William Soler. 2022. **Ponente**
13. Taller Urgencias Pediátricas y otros temas de actualidad. Conferencia Sepsis. Lecciones aprendidas durante la COVID-19. CIMEQ 2022 .**Ponente**
14. Jornada Atención Pediátrica William Soler “La Pediatría en tiempos de Pandemia”. Conferencia Impacto de la COVID-19 en Pediatría. Hospital William Soler. 2022. **Ponente**
15. Taller Nacional de Cuidados Intensivos Pediátricos. Conferencia Mirada actualizada en la era POS COVID-19. Línea e I. 2022. **Ponente**
16. Jornada Hospital Pediátrico Pepe Portilla. Mesa Redonda Actualización de temas de Pediatría. Conferencia COVID-19 en edades pediátricas. Pinar del Rio. 2022. Ponente
17. I Simposio Nacional para la aplicación de productos biotecnológicos en edades pediátricas. Conferencia. Productos biotecnológicos en los Protocolos de actuación Nacional para COVID-19 en pacientes Pediátricos. Hotel Nacional de Cuba. 2023. **Ponente**
18. Taller de Enfermedades Infecciosas. Conferencia. COVID – 19. Cuadro clínico epidemiológico. Instituto Medicina Tropical “Pedro Kouri”. 2023. **Ponente**
19. Taller Nacional de Pediatría. Prevención y control de las enfermedades crónicas en edades pediátricas en la etapa post COVID 19. Hotel Bello Caribe. 2023. **Participante**
20. III Congreso Internacional de Medicina Familiar. Conferencia Experiencia cubana en el enfrentamiento a la COVID-19 en pacientes pediátricos. Palacio de las Convenciones. 2023. **Ponente**

21. Taller Lecciones aprendidas en el enfrentamiento a la COVID-19 en Cuba. Hotel Grand Aston. 2023. **Participante**
22. II Convención de Salud La Habana. Centro Convenciones Cojimar. 2023. **Secretaria salón.**
23. Taller Nacional de Enfermedades Infecciosas en Pediatría. Centro Convenciones Cojimar. COVID -19 en edades pediátricas. 2023. **Ponente**
24. VII Taller Nacional de Enfermedades Raras. Conferencia Enfermedades raras en la época pos pandémica. Hotel Pasacaballo. Cienfuegos. 2023. **Ponente**
25. Taller Nacional de Uso de Interferones. CIGB. Hotel Nacional .2024. **Participante**
26. Congreso Nacional de Pediatría. Conferencia magistral Lecciones aprendidas en el enfrentamiento a la COVID-19 en edades pediátricas. Hotel Nacional .2024. **Ponente**

CURSOS RECIBIDOS

1. Curso Nacional de Actualización en prevención y control del nuevo coronavirus COVID-19". 2020
2. Actualización del VSR. Impactos y cambios en el manejo durante la Pandemia por SARS-CoV-2.. Consejo Mexicano de certificación en Pediatría. Noviembre 2021
3. Curso Nacional de Protocolización de la asistencia médica. 2021.
4. Salud materna y salud sexual y reproductiva en Cuba en el contexto de la COVID-19. Hotel Miramar. UNFPA 16-18 mayo del 2022
5. Capacitación del manejo clínico de IRAG, casos graves de COVID-19, influenza estacional, VSR e influenza aviar en humanos. Colombia. 12 -14 de septiembre del 2023

CURSOS IMPARTIDOS

1. Curso Nacional de Actualización en prevención y control del nuevo coronavirus COVID-19". Instituto Medicina Tropical "Pedro Kouri". 2020
2. Curso Nacional de Actualización en prevención y control del nuevo coronavirus COVID-19". Hospital "Luis Diaz Soto". 2020
3. Curso Nacional de Actualización en prevención y control del nuevo coronavirus COVID-19". Clínica del MININT. 2020
4. Curso Nacional de Actualización en prevención y control del nuevo coronavirus COVID-19". Unidad Central de Colaboración Medica. 2020
5. Taller Urgencias Pediátricas y otros temas de actualidad. Conferencia Sepsis. Lecciones aprendidas durante la COVID-19. CIMEQ 2022
6. Curso Virtual Actualización en prevención y control del nuevo coronavirus COVID-19. Sede Neurociencias. Auspicio UNICEF. 2022
7. Curso Virtual Pediatría. Perspectiva en la era pos COVID. Auspicio UNICEF. 2022
8. Taller de Enfermedades Infecciosas. Conferencia. COVID – 19. Cuadro clínico epidemiológico. Instituto Medicina Tropical "Pedro Kouri". 2023
9. Taller Nacional de Pediatría. Prevención y control de las enfermedades crónicas en edades pediátricas en la etapa post COVID 19. Hotel Bello Caribe. 2023

TESIS TUTOREADAS

1. Comportamiento clínico epidemiológico de la morbilidad en pacientes pediátricos ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos. Periodo epidémico y Post COVID-19. Tesis terminación de residencia de Medicina Intensiva y Emergencias Pediátricas. 2025
2. Comportamiento de la COVID-19 en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Agosto 2020- Junio 2021. Tesis terminación de residencia de Medicina Intensiva y Emergencias Pediátricas. 2025

PREMIOS

1. Premio Francisco de Arango y Parreño 2020. Sociedad Económica Amigos del País. 2021
2. Premio Enrique Barnet. Cienfuegos. 2022
3. Premio Nacional al resultado de investigación científica de la Academia de Ciencias de Cuba. La COVID – 19 en niños y adolescentes cubanos. Evolución temporal y territorial. 2023
4. Premio Anual de Salud 2025. Instancia central. Pediatría. Editorial Ciencias Médicas 2da. Ed.2024
5. Premio Anual de Salud 2025. Instancia central. Real-world effectiveness of the heterologous SOBERANA-02 and SOBERANA-Plus vaccine scheme in 2–11 years-old children during the SARS-CoV-2 Omicron wave in Cuba: a longitudinal case-population study. The Lancet Regional Health – Américas 2024; 34: 100750

RECONOCIMIENTOS

1. Medalla de Mérito de Humanismo COVID – 19. 2020
2. Reconocimiento del Ministerio de Salud Pública y Sindicato Nacional de la Salud. Aporte a la Salud Pública Cubana y en especial Enfrentamiento a la COVID – 19. 2021
3. Reconocimiento al Grupo Nacional de Pediatría. Provincia Villa Clara. 2022
4. Reconocimiento como Jefa del Grupo Nacional de Pediatría. Sociedad Cubana de Pediatría. 2024

A