



Edad como predictor de la severidad de la COVID-19 en pacientes pediátricos: una cohorte retrospectiva en un hospital de referencia del Perú

Age as a predictor of COVID-19 severity in pediatric patients: a retrospective cohort study at a referral hospital in Peru

Sara Chávez-Alvarado^{1,a}, Miguel Quispe-Chipana^{2,b}, Giancarlo Alvarado-Gamarra^{2,3,b}, Daniel Enríquez-Vera^{1,c,d}, Lesly Chávez-Rimache^{4,e}, Matilde Estupiñan-Vigil^{2,b}, Anthony Romero-Cerdán^{5,a}, Alvaro Quincho-Lopez^{6,c}, Jimena Saavedra-Diaz^{2,c}, Iris Vargas-Chávez^{2,c}, Diego Urrunaga-Pastor^{7,c}

¹ Carrera de Medicina Humana, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Privada San Juan Bautista. Lima, Perú.

² Departamento de Pediatría, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.

³ Instituto de Investigación Nutricional. Lima, Perú.

⁴ Unidad de Investigación para la Generación y Síntesis de Evidencias en Salud, Vicerrectorado de Investigación, Universidad San Ignacio de Loyola. Lima, Perú.

⁵ Asociación para el Desarrollo de la Investigación Estudiantil en Ciencias de la Salud (ADIECS), Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

⁶ Unidad de Investigación en Bibliometría, Vicerrectorado de Investigación, Universidad San Ignacio de Loyola. Lima, Perú.

⁷ Facultad de Ciencias de la Salud, Carrera de Medicina Humana, Universidad Científica del Sur. Lima, Perú.

^a Estudiante de Medicina Humana.

^b Médico pediatra.

^c Médico cirujano.

^d Médico oncólogo.

^e Cirujana dentista.

Correspondencia

Diego Urrunaga-Pastor
diego.urrunaga.pastor1@gmail.com

Recibido: 15/06/2024

Arbitrado por pares

Aprobado: 04/09/2024

Citar como: Chávez-Alvarado S, Quispe-Chipana M, Alvarado-Gamarra G, Enríquez-Vera D, Chávez-Rimache L, Estupiñan-Vigil M. Edad como predictor de la severidad de la COVID-19 en pacientes pediátricos: una cohorte retrospectiva en un hospital de referencia del Perú. *Acta Med Peru.* 2024;41(3):158-66. doi: 10.35663/amp.2024.413.3063.

Este es un artículo Open Access publicado bajo la licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional. (CC-BY 4.0)



RESUMEN

Objetivo: Estimar el rol de la edad como predictor de severidad por COVID-19 en pacientes pediátricos hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 en un hospital de referencia peruano.

Materiales y métodos: Se llevó a cabo una cohorte retrospectiva que incluyó a pacientes pediátricos entre el mes de vida hasta una edad menor a 14 años, hospitalizados desde mayo del 2020 al 31 de diciembre del 2021 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. La variable de exposición fue la edad escalada cada seis meses. La variable de desenlace fue la severidad de la COVID-19, determinada mediante los criterios de gravedad establecidos en la Guía de Práctica Clínica para el manejo de COVID-19 en pediatría de EsSalud. Se estimaron riesgos relativos (RR) crudos y ajustados, con sus respectivos intervalos de confianza al 95% (IC95%). **Resultados:** Se analizó a un total de 331 pacientes, hallando una mediana de edad de 94 meses (7,8 años) y una relación hombre/mujer de 1,23. El 59,5% presentó comorbilidades, las enfermedades neurológicas fueron las más frecuentes con un 13,9%. Del total de la muestra el 3,3% falleció, y de estos, el 63,6% eran casos severos. El 9,4% de la muestra presentó COVID-19 severo. En el modelo de regresión ajustado no se halló que el incremento de la edad fuera un predictor de menor riesgo de severidad por COVID-19 (RRa=1,02; IC95%: 0,98-1,06). **Conclusión:** En el presente estudio no se halló que la edad fuera un predictor de severidad para COVID-19 en pacientes pediátricos hospitalizados. Se sugiere la realización de futuros estudios que contrasten estos hallazgos.

Palabras clave: SARS-CoV-2; COVID-19; Niño; Gravedad del paciente; Perú (Fuente: DeCS-BIREME).

ABSTRACT

Objective: To estimate the role of age as a predictor of COVID-19 severity in pediatric patients hospitalized with a COVID-19 diagnosis at a reference hospital in Peru. **Materials and methods:** A retrospective cohort study was conducted, including pediatric patients from one month old to less than 14 years of age, hospitalized between May 2020 and December 31, 2021, at the Edgardo Rebagliati-Martins National Hospital. The exposure variable was age, categorized in six-month intervals. The outcome variable was the severity of COVID-19, determined according to the severity criteria established in the EsSalud Clinical Practice Guidelines for the management of COVID-19 in pediatrics. Crude and adjusted relative risks (RR) were estimated, with their respective 95% confidence intervals (95% CI). **Results:** Three-hundred and thirty-one patients were analyzed, their median age was 94 months (7,8 years), and the male-to-female ratio was 1.23. Comorbidities were present in 59.5% of the patients, with neurological disorders being the most common (13.9%). Fatalities were 3.3% of the whole sample, and 63.6% of them were severe cases. Severe COVID-19 was found in 9.4% of the sample. In the adjusted regression model, increasing age was not found to be a predictor of reduced risk of COVID-19 severity (adjusted RR= 1.02; 95% CI 0.98-1.06). **Conclusion:** Our study did not find age as a predictor of COVID-19 severity in hospitalized pediatric patients. Future studies are recommended to further explore and contrast our findings.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; Child; Patient acuity; Peru (Source: MeSH-NLM).

INTRODUCCIÓN

Desde la declaración del estado de emergencia sanitaria mundial dada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) a inicios del año 2020, se han presentado más de 700 millones de casos de COVID-19 a nivel mundial, afectando con mayor severidad a los adultos mayores con comorbilidades ^[1]. Aunque este grupo etario fue el más afectado, la población pediátrica también ha presentado casos significativos. En una revisión sistemática con metaanálisis se describió que el 98% de los niños contagiados presentó una evolución leve o moderada ^[2]. Por otro lado, se ha reportado que aproximadamente el 3,3% de los casos en niños correspondieron a formas severas de la enfermedad, asociadas principalmente al síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-C) temporalmente relacionado con COVID-19, con una mortalidad estimada del 6,2% ^[3].

Existen diversas condiciones que incrementan el riesgo de severidad y se asocian con mal pronóstico en pacientes pediátricos con infección por el virus del síndrome respiratorio agudo severo tipo-2 (SARS-CoV-2) tales como la obesidad ^[4], enfermedades cardíacas, pulmonares crónicas, asma, trastornos convulsivos, estado de inmunosupresión, prematuridad y la edad menor de tres meses ^[5-8].

Con respecto al rol de la edad como predictor de severidad y mortalidad en niños con COVID-19, una revisión sistemática halló que los niños menores a un año, comparado con aquellos entre uno y cuatro años, tuvieron un mayor *odds* de ingresar a una unidad de cuidados intensivos (UCI) y mortalidad. Asimismo, aquellos mayores a 10 años tuvieron un mayor *odds* de mortalidad que el grupo de entre uno y cuatro años. No obstante, esta revisión sistemática incluyó una escasa cantidad de estudios latinoamericanos ^[9]. Por otro lado, un estudio peruano evaluó la asociación entre la edad y el ingreso a UCI, no encontrando asociación estadísticamente significativa ^[10]. En tal sentido, los estudios peruanos no describen un consenso entre el rol de la

edad como predictor de severidad en pacientes pediátricos con COVID-19.

Latinoamérica fue una de las regiones más afectadas debido a condiciones sanitarias, económicas y sociales ^[11], y el Perú fue uno de los países con mayor incidencia y mortalidad por dicha enfermedad ^[12] con un total de fallecidos, entre el 2020 a febrero del 2024, de 220 681 personas ^[13]. Esta enfermedad afectó también a niños y adolescentes debido a, entre otras condiciones, la presencia de comorbilidades ^[14], poca cobertura de vacunación (menor a 65% para el 2020) ^[15] y menor accesibilidad a servicios de salud ^[16].

En general, se ha considerado a la edad como un factor de riesgo importante en la morbilidad y mortalidad por COVID-19, sobre todo en personas mayores de 60 años ^[17]. Sin embargo, en niños con COVID-19 aún no se cuenta con estudios que describan claramente el rol de la edad como predictor de severidad. Por tanto, el objetivo de este estudio fue estimar el rol de la edad como factor de riesgo para severidad por COVID-19 en pacientes pediátricos menores de 14 años hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 en un hospital de referencia peruano.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño de estudio y población

Se seleccionó una cohorte retrospectiva que incluyó a pacientes hospitalizados desde el 01 mayo del 2020 al 31 de diciembre del 2021 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM). Se incluyó a aquellos pacientes pediátricos entre el mes de vida hasta una edad menor a 14 años que se hubiesen encontrado hospitalizados en el área designada a pacientes con COVID-19 y contasen con diagnóstico confirmado para la enfermedad, mediante una prueba molecular o antigénica positiva, así como una prueba rápida positiva a IgG, IgM, IgG/IgM

positivas. Además, a los casos sospechosos, es decir, a aquellos que contasen con patrón clínico o radiológico compatible con COVID-19 o nexo epidemiológico con resultados de pruebas negativo y a los pacientes con antecedente de COVID-19 (mayor a 90 días desde su última prueba positiva). Se excluyó a pacientes con SIM-C o enfermedad de Kawasaki por ser entidades clínicas posinfecciosas distintas a la COVID-19 aguda.

Variables

Exposición: edad

La edad se determinó mediante la revisión de historias clínicas y se consideró escalarla cada seis meses.

Desenlace: severidad de COVID-19

La severidad fue evaluada de acuerdo con los criterios de gravedad de la Guía de Práctica Clínica (GPC) para el manejo de COVID-19 en pediatría elaborada por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI)^[18]. Esta clasifica a los casos como asintomático (paciente pediátrico con COVID-19 que da positivo al SARS-CoV-2 con prueba antigénica, prueba rápida o reacción en cadena de polimerasa sin síntomas compatibles a COVID-19); leve (paciente pediátrico con signos y síntomas de COVID-19, pero que no tiene dificultad para respirar o disnea); moderado (paciente pediátrico con infección respiratoria aguda que requiere hospitalización y con incapacidad o dificultad para alimentarse, disnea o dificultad respiratoria y taquipnea), y severo (paciente pediátrico con indicación de ingreso a unidad de cuidados intensivos, uso de ventilación mecánica, cánula nasal de alto flujo, máscara de Venturi o de reservorio, pacientes con *shock*, o con falla renal aguda).

Otras variables

Variables sociodemográficas: se consideró al sexo.

Características clínicas: se evaluó el diagnóstico virológico por COVID-19 (mediante una prueba molecular, antigénica, rápida IgG, IgM, IgG/IgM positivas); síntomas clínicos (fiebre, tos, dolor de garganta, fatiga, cansancio, dolor de abdomen, vómitos, diarrea, disnea, congestión nasal, hiperemia conjuntival, anosmia); comorbilidades (cardíacas, neurológicas, renales, gastroenterológicas, oncológicas); antecedente de COVID-19 (infección ocurrida tres meses después de la infección inicial); estancia hospitalaria, tratamiento sintomático, uso de corticoides, anticoagulantes y antibióticos. Además de *shock* (uso de vasoactivos, vasopresores, inotrópicos o *shock* que responde a fluidos), y falla renal (diagnóstico clínico según valores de creatinina por edad).

Hallazgos de laboratorio: se consideró el valor absoluto de leucocitos (mil/mm³), linfocitos (mil/mm³), plaquetas (mil/mm³), neutrófilos (mil/mm³), proteína C reactiva (PCR) (mg/dL), ferritina (ng/mL), aspartato aminotransferasa (U/L), alanina aminotransferasa (U/L), y dímero D (U/L). Asimismo, se consideró la linfopenia (valor por debajo de 1500 mil/mm³), plaquetopenia (valor por debajo de 150 000 mil/mm³) y PCR alto (valor mayor o igual a 10 mg/dL).

Recolección de datos e instrumentos

La recolección de datos se realizó mediante la revisión de historias clínicas físicas y electrónicas. Se elaboró un formulario mediante REDCap (del inglés, *Research Electronic Data Capture*), para recolectar las variables de interés en las historias clínicas de los pacientes hospitalizados por COVID-19.

Análisis estadístico

La información recolectada se exportó la base de datos para su análisis en el paquete estadístico STATA (Statacorp, TX, US) en su versión 17.0. Para el análisis univariado, las variables numéricas fueron descritas mediante el uso de medias y desviación estándar o medianas con rangos intercuartílicos (RIC) según sea apropiado. Las variables categóricas fueron descritas mediante frecuencias absolutas y relativas. En el análisis bivariado se comparó las características de los pacientes pediátricos con diagnóstico de COVID-19 severo versus aquellos con cuadro no severo. Las variables numéricas fueron comparadas de acuerdo con la presencia o ausencia de COVID-19 severo, mediante la prueba de t de Student o U de Mann-Whitney, según evaluación de supuestos. La normalidad fue evaluada mediante la comparación de las medidas de tendencia central y de forma gráfica usando un histograma. Las variables categóricas fueron comparadas mediante la prueba de chi cuadrado o prueba exacta de Fisher, según sea apropiado.

Se empleó modelos lineales generalizados de familia Poisson con función de enlace logarítmica y varianzas robustas con la finalidad de evaluar el rol de la edad como factor de riesgo para COVID-19 severo en pacientes pediátricos. Se estimaron riesgos relativos (RR) crudos y ajustados, con sus respectivos intervalos de confianza al 95% (IC95%). Se planteó un modelo ajustado según criterio epidemiológico, considerando covariables asociadas a la exposición, al desenlace y que no se encontraran en el camino causal. Para este fin se empleó un diagrama acíclico dirigido y se tuvo en consideración también las variables con no más del 20% de datos perdidos.

Aspectos éticos

El estudio fue evaluado y aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI) del HNERM (resolución N.º 933-GRPR-ESSALUD 2021). En relación con la confidencialidad de los datos obtenidos, estos una vez recabados fueron codificados para su identificación y procesamiento respectivo, teniendo acceso a ellos solo los investigadores principales.

RESULTADOS

Características de los pacientes según severidad de COVID-19

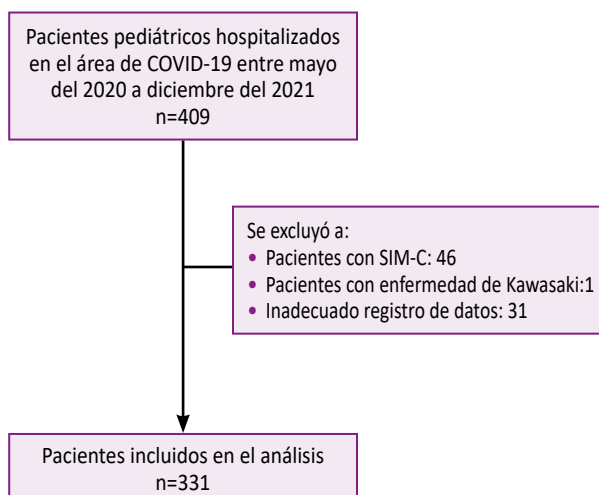
Se contó con un total de 409 pacientes, de los cuales fueron excluidos 46 por presentar diagnóstico del SIM-C, uno por

enfermedad de Kawasaki y 31 por un inadecuado registro de datos. De esta manera, analizamos un total de 331 pacientes (Figura 1). La mediana de edad fue de 94 meses, siendo equivalente a 7,8 años, en tanto que la relación hombre/mujer fue de 1,23.

El 17,5% de los pacientes fue considerado como caso sospechoso, mientras que el 82,5% tuvo diagnóstico confirmado de COVID-19 al ingreso. De estos, el 25,1% fue positivo para prueba antigénica, el 14,2% para PCR, el 16 % a IgG/IgM y el 27,2% a IgG o IgM. El 4,2% tuvo antecedente de COVID-19, adicionalmente, el 59,5% presentó comorbilidades, siendo las enfermedades neurológicas las más frecuentes (13,9%). El 62,2% de los casos presentó COVID-19 leve, el 28,4% moderado y el 9,4% severo, y no estuvo asociado significativamente a una menor mediana de edad ($p=0,650$) (Tabla 1).

Características clínicas y terapéuticas según severidad de COVID-19

En la Tabla 1 se observa que la mayoría de los pacientes con COVID-19 severo requirieron con mayor frecuencia ventilación mecánica (85,2% vs. 14,8%; $p<0,001$); atención en una UCI (91,7% vs. 8,3%; $p<0,001$); uso de medicamentos vasoactivos (95,5% vs. 4,5%; $p<0,001$); cánula de alto flujo (60% vs. 40%; $p<0,001$), y presentaron con mayor frecuencia *shock* (84,2% vs. 15,8%; $p<0,001$). La mediana del tiempo en hospitalización fue de siete días (RIC: 4 a 16 días), mientras que en aquellos que ingresaron a UCI fue de 27 días (RIC: 12 a 73 días). Entre aquellos que ingresaron a UCI, el 20,8% falleció. Se describió que el 3,3% del total de la muestra falleció, siendo de estos el 63,6% casos severos. Por último, el 1,8 % de los pacientes falleció en un área diferente a una UCI, como la Unidad de Cuidados Especiales y el Área de Aislamiento Respiratorio.



SIM-C: síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico

Figura 1. Flujograma de población de estudio.

Hallazgos de laboratorio y otras características clínicas según severidad de COVID-19

En la Tabla 2 se aprecia que la mediana de leucocitos totales fue de 9,05 mil/mm³ (RIC: 5,56 – 13,8), mientras que la de neutrófilos y plaquetas fue de 5,72 mil/mm³ (RIC: 2,81 – 9,99) y 261 mil/mm³ (RIC: 173,3 – 338), respectivamente. Además, la mediana de TGO y TGP fue de 34 U/L (RIC: 25 – 50) y 23 U/L (RIC: 15 – 37), respectivamente. La mediana del total de síntomas que presentaron los pacientes pediátricos fue de tres (RIC: 1 – 4), siendo la fiebre el síntoma más común con un 55%, seguido de los vómitos (34,7%) y la tos (29,6%). En el análisis bivariado se halló asociación entre la severidad de la COVID-19 y el valor de los linfocitos ($p<0,040$), plaquetas ($p<0,001$) y PCR ($p<0,001$). Además, el dolor abdominal se asoció con presentar enfermedad severa ($p=0,032$).

Edad como predictor de severidad por COVID-19

En la Tabla 3 se describe el modelo de regresión crudo en el cual no se halló asociación entre la edad escalada por cada seis meses y el riesgo de enfermedad severa por COVID-19 (RR=1,01; IC95%: 0,97-1,05). En el modelo ajustado, la medida de asociación y la magnitud se mantuvo (RR=1,02; IC95%: 0,98-1,06). Por otro lado, se halló que tener al menos una comorbilidad (RR=2,92; IC95%: 1,08-7,91), presentar plaquetopenia (RR=2,20; IC95%: 1,09-4,45) o un valor de PCR alto (RR=2,58; IC95%: 1,27-5,24) incrementaron la incidencia de severidad en pacientes pediátricos con COVID-19.

DISCUSIÓN

Este estudio es uno de los reportes con mayor tamaño de muestra en pacientes pediátricos con COVID-19 del Perú y el primero en evaluar el rol de la edad como predictor de severidad. En nuestro estudio, que incluyó a pacientes pediátricos menores de 14 años hospitalizados por COVID-19, no hallamos que la edad sea un predictor de severidad. Además, que tener al menos una comorbilidad, sufrir plaquetopenia y contar con un PCR alto incrementó el riesgo de severidad en pacientes pediátricos con COVID-19.

En relación con la edad y la severidad en pacientes pediátricos con COVID-19, diversos estudios se muestran poco concluyentes. Así, en un estudio de cohorte multicéntrico realizado por Götzinge *et al.*^[5] en 25 países europeos, se encontró que pocos niños pequeños requirieron ventilación mecánica; sin embargo, se halló una mayor incidencia de severidad en niños mayores de 10 años. En otro estudio de revisión sistemática que incluyó a niños menores de tres meses, se encontró que la mayoría de los casos fueron leves a moderados y solo requirieron medidas de apoyo^[19]; no obstante, un metaanálisis realizado por Choi *et al.*^[8] encontró mayor severidad en niños menores de 3 meses, neonatos y prematuros. Esto denota que la edad podría ser un factor de riesgo para mayor severidad en grupos específicos y muy vulnerables. Por otro lado, un estudio prospectivo realizado

Tabla 1. Análisis descriptivo y bivariado de las características sociodemográficas de los pacientes pediátricos por COVID-19 en el HNERM entre enero 2020 y diciembre 2021 según severidad del cuadro (n=331)

Variables	Total (n=331) [†]	Severidad del COVID-19		Valor de p
		No severo (n=300) [†]	Severo (n=31) [†]	
Características sociodemográficas y clínicas				
Sexo				
Hombre	183 (55,3)	163 (89,1)	20 (10,9)	0,278 [‡]
Mujer	148 (44,7)	137 (92,6)	11 (7,4)	
Edad (meses)	94 (43-127)	94 (43-127)	94 (52-133)	0,650 [¶]
Peso (kg)	27 (15,0-42)	27 (14,4-42)	33 (16,5-40)	0,466 [¶]
Antecedente de COVID-19	14 (4,2)	12 (85,7)	2 (14,3)	0,629 [§]
Comorbilidades				
Cardíacas	14 (4,2)	11 (78,6)	3 (21,4)	0,133 [§]
Gastrointestinales	24 (7,3)	21 (87,5)	3 (12,5)	0,481 [§]
Renales	11 (3,3)	11 (100,0)	0 (0,0)	0,608 [§]
Neurológicas	46 (13,9)	41 (89,1)	5 (10,9)	0,784 [§]
Falla renal	8 (2,4)	4 (50,0)	4 (50,0)	0,003 [§]
Shock	19 (5,7)	3 (15,8)	16 (84,2)	<0,001 [§]
Utilizó vasoactivos	22 (6,6)	1 (4,5)	21 (95,5)	<0,001 [§]
Dispositivo de oxígeno				
Cánula binasal	54 (16,3)	47 (87,0)	7 (13,0)	0,321 [‡]
Cánula de alto flujo	20 (6,0)	8 (40,0)	12 (60,0)	<0,001 [§]
Máscara de reservorio	44 (13,3)	24 (54,5)	20 (45,5)	<0,001 [§]
Máscara de Venturi	21 (6,3)	18 (85,7)	3 (14,3)	0,431 [§]
Ventilación mecánica	27 (8,2)	4 (14,8)	23 (85,2)	<0,001 [§]
Requerimiento de UCI	24 (7,3)	2 (8,3)	22 (91,7)	<0,001 [§]
Tratamiento sintomático	310 (93,7)	279 (90,0)	31 (10,0)	0,239 [§]
Corticoides	91 (27,5)	68 (74,7)	23 (25,3)	<0,001 [‡]
Antibióticos	224 (67,7)	193 (86,2)	31 (13,8)	<0,001 [‡]
Desenlaces clínicos				
Tiempo en UCI (días)	5 (3,8-8)	4 (4,0-4,1)	5 (3,3-9)	0,431 [#]
Desenlace en UCI				
Alta	19 (79,2)	2 (10,5)	17 (89,5)	>0,999 [§]
Muerte	5 (20,8)	0 (0,0)	5 (100,0)	
Tiempo en hospitalización (días)	7 (4-16)	6 (4-13)	27 (12-73)	<0,001 [#]
Mortalidad intrahospitalaria				
Alta	320 (96,7)	296 (92,5)	24 (7,5)	<0,001 [§]
Muerte	11 (3,3)	4 (36,4)	7 (63,6)	

UCI: unidad de cuidados intensivos; n: muestra; %: porcentaje; RIQ: rango intercuartílico.

[†] Los valores corresponden a n (%) para variables categóricas y mediana (RIQ) para las numéricas.[‡] Prueba chi cuadrado de independencia.[§] Prueba exacta de Fisher.[¶] Prueba U de Mann Whitney.[#] Prueba de la suma de rangos de Wilcoxon.

Tabla 2. Análisis descriptivo y bivariado de las características clínicas y exámenes de laboratorio según severidad del COVID-19 en los pacientes pediátricos de la muestra de estudio (n=331)

Variables	n	Total†	Severidad del COVID-19		Valor de p
			No severo (n=300)†	Severo (n=31)†	
Marcador basal de laboratorio					
Leucocitos totales (mil/mm ³)	316	9,05 (5,56-13,8)	8,86 (5,49-13,74)	9,35 (6,89-14,57)	0,406 [¶]
Neutrófilos (mil/mm ³)	300	5,72 (7,16)	5,51 (2,65-9,81)	6,82 (4,86-10,25)	0,162 [¶]
Linfocitos (mil/mm ³)	256	1,88 (1,12-3,02)	1,90 (1,19-3,21)	1,33 (0,92-2,11)	0,040[¶]
Plaquetas (mil/mm ³)	314	261 (173,3-338)	270 (180-342)	201 (82-264)	<0,001[¶]
PCR (mg/dL)	295	2 (0,3-9)	2 (0,2-8)	7 (4,3-17,1)	<0,001[¶]
TGO (U/L)	172	34 (25-50)	32 (24-47,8)	42 (32,5-71)	0,055 [¶]
TGP (U/L)	173	23 (15-37)	22 (14-36,3)	27 (19-37)	0,209 [¶]
Dímero D (U/L)	87	1 (0,4-2)	1 (0,3-1,8)	2 (1,2-1,8)	0,096 [¶]
Ferritina (ng/mL)	44	183 (51,2-542,3)	159 (49,9-514,5)	471 (390-783,5)	0,075 [¶]
Manifestaciones clínicas					
Total de síntomas		3 (1-4)	3 (1-4)	4 (2-4)	0,006[¶]
Fiebre		182 (55,0)	161 (88,5)	21 (11,5)	0,134 [‡]
Tos		98 (29,6)	85 (86,7)	13 (13,3)	0,114 [‡]
Rinorrea		52 (15,7)	45 (86,5)	7 (13,5)	0,298 [§]
Dolor abdominal		85 (25,7)	82 (96,5)	3 (3,5)	0,032[‡]
Dolor de garganta		30 (9,1)	26 (86,7)	4 (13,3)	0,505 [§]
Diarrea		47 (14,2)	42 (89,4)	5 (10,6)	0,786 [§]
Hiporexia		35 (10,6)	32 (91,4)	3 (8,6)	>0,999 [§]
Alteración de la conciencia		6 (1,8)	3 (50,0)	3 (50,0)	0,012[§]
Convulsiones		24 (7,3)	21 (87,5)	3 (12,5)	0,481 [§]
Vómito		115 (34,7)	103 (89,6)	12 (10,4)	0,626 [‡]
Fatiga		30 (9,1)	26 (86,7)	4 (13,3)	0,505 [§]
Irritabilidad		14 (4,2)	13 (92,9)	1 (7,1)	>0,999 [§]

PCR: proteína C reactiva; TGO: transaminasa glutámico oxalacética; TGP: transaminasa glutámico pirúvica; n: muestra; %: porcentaje; RIQ: rango intercuartílico.

† Los valores corresponden a n (%) para variables categóricas y mediana (RIQ) para las numéricas.

‡ Prueba chi cuadrado de independencia.

§ Prueba exacta de Fisher.

¶ Prueba U de Mann Whitney.

en Canadá mencionó a la edad como un factor predictor importante de severidad por COVID-19, describiendo que los niños de entre dos y cuatro años presentaron mayor riesgo de enfermedad grave [20].

En Latinoamérica, un estudio retrospectivo en Brasil, uno de los países de mayor repercusión por el COVID-19, halló que el 27,5% de los pacientes pediátricos hospitalizados fueron casos graves o críticos, donde aquellos niños con menos años y obesos tuvieron mayor riesgo de severidad [21]. Por otro lado, en un reporte epidemiológico realizado en Ecuador se encontró que

los adolescentes tenían mayor riesgo de contagio del COVID-19 y los menores de un año mayor mortalidad [22]. Estos hallazgos contrastan a los descritos sobre el rol de la edad por nuestro estudio.

Se ha descrito que, a diferencia de los pacientes adultos con COVID-19, los pediátricos presentaron menor severidad y mortalidad [23]. En el presente estudio se encontró que uno de cada diez presentó enfermedad severa, incidencia mayor a la descrita en otros estudios donde osciló en un rango entre 1,9 y 3,8% [6,24]. Asimismo, hallamos que menos de uno de cada

Tabla 3. Análisis de regresión para estimar el rol de la edad como predictor de severidad en pacientes pediátricos con COVID-19 en la muestra de estudio

Variable	n	RRc	IC95%	Valor de p [†]	n	RRa	IC95%	Valor de p [†]
Edad (por cada 6 meses)	331	1,01	0,97-1,05	0,656	282	1,02	0,98-1,06	0,353
Sexo	331				282			
Mujer		Ref.	-			Ref.	-	
Hombre		1,47	0,73-2,97	0,283		1,11	0,52-2,40	0,786
Comorbilidades	331				282			
No		Ref.	-			Ref.	-	
Sí		3,54	1,39-9,00	0,008		2,92	1,08-7,91	0,035
Plaquetopenia	314				282			
No		Ref.	-			Ref.	-	
Sí		3,30	1,67-6,51	0,001		2,20	1,09-4,45	0,028
PCR	295				282			
Bajo		Ref.	-			Ref.	-	
Alto		2,65	1,36-5,18	0,004		2,58	1,27-5,24	0,009

RRc: riesgo relativo crudo; IC95%: intervalo de confianza al 95%; RRa: riesgo relativo ajustado; Ref.: referencia; PCR: proteína C reactiva.

[†] Valor de p estimado mediante un modelo lineal generalizado de familia Poisson con función de enlace logarítmica.

veinte, falleció durante la estancia hospitalaria. Esta incidencia fue mayor a la descrita en antecedentes, los cuales reportan que la mortalidad se dio en un intervalo de 0,1 a 0,3% de los casos [25]. Sin embargo, se ha descrito que la mayor incidencia de severidad y mortalidad se ha visto asociada a SIM-C, llegando según reportes hasta el 3,8% [25,26]. No obstante, estos pacientes fueron excluidos de nuestro análisis. Por lo cual, una posible explicación a la alta incidencia de severidad y mortalidad en nuestros pacientes pediátricos podría deberse a que nuestro país contó con una de las más altas tasas de mortalidad a nivel mundial, entre otras razones, por la falta de personal de salud, hospitales saturados y colapsados, falta de oxígeno disponible, falta de disponibilidad de vacunas, un sistema de salud saturado y una inadecuada respuesta política a la pandemia [27].

En nuestro estudio no se halló asociación entre la edad y la incidencia de severidad en pacientes pediátricos con COVID-19. En estudios previos se consideró a la edad como una condición de riesgo debido, entre otros motivos, a que en etapas tempranas diversos factores como las infecciones y enfermedades incrementaron la morbilidad en niños [28]. Esta hipótesis podría explicarse porque se cree que existe mayor deficiencia tanto en el sistema inmune innato como adaptativo en los infantes, comparados con los adultos [28,29]. No obstante, en nuestro estudio, la mediana de edad fue de aproximadamente 8 años, sin predominio de infantes. Por otro lado, se ha descrito que las comorbilidades asociadas como el asma, la obesidad, enfermedades cardíacas crónicas y las afecciones respiratorias pueden incrementar el riesgo de severidad [6,8], por lo cual la primera infancia constituye una etapa vulnerable y de alta mortalidad [28]. Sin embargo, en nuestra muestra las comorbilidades no superaron el 14%, afectando a cerca de uno por cada diez pacientes pediátricos, lo cual podría explicar por qué no fueron predictores.

En nuestro estudio hallamos que presentar al menos una comorbilidad incrementó el riesgo de severidad, lo cual concuerda con estudios previos [9,20,25]. Además, hallamos que las enfermedades neurológicas fueron las más frecuentes, consistente con el metaanálisis realizado por Hong Choi *et al.* [8] en pacientes pediátricos hospitalizados. Estudios previos, además, han descrito que las comorbilidades cardíacas, respiratorias y la obesidad, incrementan el riesgo de enfermedad severa en niños con COVID-19 [6,30].

En relación con los marcadores inflamatorios, se halló que la plaquetopenia y un valor de PCR alto incrementó el riesgo de enfermedad severa. Además, encontramos una mediana mayor de PCR y leucocitos en aquellos pacientes con enfermedad severa, así como una menor mediana de linfocitos y plaquetas. En un estudio retrospectivo realizado en China se encontró que niveles elevados de PCR se asociaron a una mayor incidencia de enfermedad severa por COVID-19 [31]. De la misma forma, un metaanálisis halló que, en aquellos pacientes con PCR elevado, el riesgo de severidad aumentaba en cuatro veces [32]. Un estudio de revisión sistemática encontró que la trombocitopenia, linfopenia, niveles elevados de PCR, procalcitonina, creatinina, neutrófilos y leucocitos se asociaron a una mayor severidad y mortalidad por COVID-19 [33]. Un estudio transversal realizado en Egipto también encontró que la plaquetopenia se asoció a mayor severidad por COVID-19 [34].

Nuestro estudio de cohorte presenta limitaciones. Así, para el diagnóstico de COVID-19 se incluyeron a los pacientes considerados como casos sospechosos, para lo que se empleó la prueba serológica junto a los criterios clínico y epidemiológico, en vista que al inicio de la pandemia no se disponía ampliamente de pruebas confirmatorias a nivel nacional. El corte de edad a

14 años, basado en la normativa del HNERM, puede limitar la generalización de los resultados a poblaciones pediátricas con diferentes criterios etarios. Además, no se han considerado otros factores que podrían favorecer el desarrollo de la enfermedad severa, como la condición nutricional.

Otra limitación relevante es la baja potencia estadística y el insuficiente tamaño muestral. Esta particularidad pudo ser contribuyente a la falta de asociación estadísticamente significativa debido a un tamaño muestral insuficiente para la evaluación del objetivo principal; sin embargo, los resultados son coherentes con lo descrito en la literatura. Además, el presente estudio es uno de los que cuenta con mayor tamaño muestral realizado en pacientes pediátricos del Perú y Latinoamérica, en el que se considera la edad como variable de estudio principal. Los datos presentados están basados en historias clínicas electrónicas y se utilizó REDCap para la recolección de datos, dando la opción de poder verificar el correcto llenado. Además, se consideró como variables confusoras a la presencia de comorbilidades y marcadores inflamatorios de severidad. Este estudio tiene como implicancia clínica el haber evaluado a la edad como predictor de severidad de COVID-19 y poder estratificar a la población pediátrica en menor o mayor riesgo, para un mejor manejo clínico.

En conclusión, nuestro estudio no halló que la edad fuera un predictor de severidad por COVID-19 en pacientes pediátricos hospitalizados. Se halló que sufrir de alguna comorbilidad, tener plaquetopenia o un valor de PCR alto incrementaron el riesgo de severidad en pacientes pediátricos hospitalizados con COVID-19. Se sugiere la realización de futuros estudios que contrasten nuestros hallazgos.

Agradecimientos: a todas las personas que contribuyeron en el desarrollo de este estudio.

Contribuciones de los autores: todos los autores participaron en esta investigación y contribuyeron a la versión final del manuscrito. Todos los autores participaron en el diseño conceptual y la supervisión del estudio. DUP y ARC realizaron el análisis estadístico. Además, todos los autores participaron en la redacción del manuscrito, la edición, la revisión final, leyeron y aceptaron el manuscrito presentado.

Fuente de financiamiento: Autofinanciado.

Conflictos de intereses: SCA, MQC, GAG, MEV, JSD e IVC laboran en el servicio de Pediatría General del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Los demás autores declaran no tener conflictos de intereses.

ORCID

Sara Chávez-Alvarado, <https://orcid.org/0000-0001-7697-0351>
Miguel Quispe-Chipana, <https://orcid.org/0000-0001-8512-3816>
Giancarlo Alvarado-Gamarra, <https://orcid.org/0000-0002-7266-5808>

Daniel Enríquez-Vera, <https://orcid.org/0000-0002-0855-8936>
Lesly Chávez-Rimache, <https://orcid.org/0000-0001-9987-7475>
Matilde Estupiñan-Vigil, <https://orcid.org/0000-0002-4226-7729>
Anthony Romero-Cerdán, <https://orcid.org/0000-0001-6342-647X>
Álvaro Quincho-López, <https://orcid.org/0000-0003-3556-0086>
Jimena Saavedra-Díaz, <https://orcid.org/0000-0003-2993-1506>
Iris Vargas-Chávez, <https://orcid.org/0009-0002-1833-2698>
Diego Urrunaga-Pastor, <https://orcid.org/0000-0002-8339-162X>

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Taylor EH, Marson EJ, Elhadi M, Macleod KDM, Yu YC, Davids R, et al. Factors associated with mortality in patients with COVID-19 admitted to intensive care: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia* . 2021;29;76(9):1224-32. doi: 10.1111/anae.15532.
2. 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;119(5):982-9. doi: 10.1016/j.jfma.2020.04.007.
3. Wang JG, Zhong ZJ, Mo YF, Wang LC, Chen R. Epidemiological features of coronavirus disease 2019 in children: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(2):1146-1157. doi: 10.26355/eurev_202101_24685.
4. La Fauci G, Montalti M, Di Valerio Z, Gori D, Salomoni MG, Salussolia A, et al. Obesity and COVID-19 in Children and Adolescents: Reciprocal Detrimental Influence. *Systematic Literature Review and Meta-Analysis*. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(13):1-15. doi: 10.3390/ijerph19137603.
5. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julían A, Lanaspá M, Lancelli L, Calò Carducci F, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(9):653-661. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30177-2.
6. Tsankov BK, Allaire JM, Irvine MA, Lopez AA, Sauvé LJ, Vallance BA, et al. Severe COVID-19 Infection and Pediatric Comorbidities: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Infect Dis* . 2021;103:246-56. doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.163.
7. Castro-Rodríguez JA, Forno E. Asthma and COVID-19 in children: A systematic review and call for data. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(9):2412-8. doi: 10.1002/ppul.24909.
8. Choi JH, Choi S-H, Yun KW. Risk Factors for Severe COVID-19 in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Korean Med Sci*. 2022;37(5):1-14. doi: 10.3346/jkms.2022.37.e35.
9. Harwood R, Yan H, Talawila Da Camara N, Smith C, Ward J, Tudur-Smith C, et al. Which children and young people are at higher risk of severe disease and death after hospitalisation with SARS-CoV-2 infection in children and young people: A systematic review and individual patient meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2022;44:101287. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101287.
10. Domínguez Rojas J, Estupiñan Vigil M, Garcés-Ghilardi R, Alvarado-Gamarra G, del Águila O, Lope Tenorio AF, et al. Cross-sectional study of the clinical characteristics and outcomes of children hospitalized with COVID-19 in Lima, Peru. *Medwave* . 2021;23;21(01):e8107-e8107. doi: 10.5867/medwave.2021.01.8107.
11. Filgueira F, Galindo LM, Giambruno C, Blofield M. América Latina ante la crisis del COVID-19: vulnerabilidad socioeconómica y respuesta social. *Políticas Soc* . 2020;238:90. Available from: https://repositorio.cepal.org/bitstream/handle/11362/46484/1/S2000718_es.pdf

12. Gonzales GF. ¿Es Perú el país con mayor tasa de mortalidad en el mundo?: un análisis situacional. *Rev la Soc Peru Med Interna*. 2022;22;35(4):e701. doi: 10.36393/spmi.v35i4.701.
13. Ministerio de Salud Perú. Sala situacional COVID -19 Perú [Internet]. Lima: Minsa; 2022 [citado el 23 de setiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portalnuevo/salas-situacionales/enfermedades-transmisibles/covid-19/situacion-del-covid-19-en-el-peru/>
14. Oblitas Gonzales A, Herrera Ortiz JU, Hernández Williams R, Asenjo Alarcón JA, Sánchez Delgado A. Caracterización de niños diagnosticados con COVID-19 en una provincia de la sierra norte del Perú. *Rev Cubana Pediatr*. 2021;93(3):1-18.
15. Pereira-Victorio CJ, Saldívar-tapia TL, Valladares-garrido MJ. Coberturas de vacunación en tiempos de COVID-19: Un análisis desde la epidemiología social en la región del Cusco. *Rev Cuerpo Med HNAAA*. 2020;13(2):167-74. doi: 10.35434/rcmhnaaa.2020.132.668.
16. Dammert AC. Acceso a servicios de salud y mortalidad infantil en el Perú. Lima: Consorci Investig Económica y Soc/Grup Análisis para el Desarrollo; 2001.
17. Nakanishi T, Pigazzini S, Degenhardt F, Cordioli M, Butler-Laporte G, Maya-Miles D, et al. Age-dependent impact of the major common genetic risk factor for COVID-19 on severity and mortality. *J Clin Invest*. 2021 ;131(23):1-13. doi: 10.1172/JCI152386.
18. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Guía de práctica Clínica para el manejo de COVID-19 en Pediatría. Lima: EsSalud; 2022 [citado el 30 de octubre de 2023]. Disponible en: https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2022/01/GPC-COVID-19-en-pediatria_Version-extensa-y-anexos.pdf
19. Mark EG, Golden WC, Gilmore MM, Sick-Samuels A, Curless MS, Noguee LM, et al. Community-Onset Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in Young Infants: A Systematic Review. *J Pediatr*. 2021;228:94-100.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.09.008.
20. Farrar DS, Drouin O, Moore Hepburn C, Baerg K, Chan K, Cyr C, et al. Risk factors for severe COVID-19 in hospitalized children in Canada: A national prospective study from March 2020–May 2021. *Lancet Reg Health Am*. 2022;15:100337. doi: 10.1016/j.lana.2022.100337.
21. Jarovsky D, de Freitas Fongaro G, Zampol RM, de Oliveira TA, Farias CGA, da Silva DGBP, et al. Characteristics and clinical outcomes of COVID-19 in children: a hospital-based surveillance study in Latin America's hardest-hit city. *IJID Reg*. 2023;7:52-62. doi: 10.1016/j.ijregi.2022.12.003.
22. Ortiz-Prado E, Izquierdo-Condoy JS, Fernandez-Naranjo R, Vasconez J, Dávila Rosero MG, Revelo-Bastidas D, et al. The deadly impact of COVID-19 among children from Latin America: The case of Ecuador. *Front Pediatr*. 2023;11:1-12. doi: 10.3389/fped.2023.1060311.
23. Badal S, Thapa Bajgain K, Badal S, Thapa R, Bajgain BB, Santana MJ. Prevalence, clinical characteristics, and outcomes of pediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol*. 2021;135:104715. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104715.
24. Gaythorpe KAM, Bhatia S, Mangal T, Unwin HJT, Imai N, Cuomo-Dannenburg G, et al. Children's role in the COVID-19 pandemic: a systematic review of early surveillance data on susceptibility, severity, and transmissibility. *Sci Rep*. 2021;11(1):1-14. doi: 10.1038/s41598-021-97183-w.
25. Coronado Munoz A, Tasayco J, Morales W, Moreno L, Zorrilla D, Stapleton A, et al. High incidence of stroke and mortality in pediatric critical care patients with COVID-19 in Peru. *Pediatr Res*. 2022;3;91(7):1730-4. doi: 10.1038/s41390-021-01547-x.
26. Hoste L, Paemel R Van, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2021;180(7):2019-2034. doi: 10.1007/s00431-021-03993-5.
27. Fernández JRH. Impacto económico y social de la COVID-19 en el Perú. *Revista de Ciencia e Investigación en Defensa*. 2021;2(1):31-42. doi: 10.58211/recide.v2i1.51.
28. Kollmann TR, Kampmann B, Mazmanian SK, Marchant A, Levy O. Protecting the Newborn and Young Infant from Infectious Diseases: Lessons from Immune Ontogeny. *Immunity*. 2017;46(3):350-63. doi: 10.1016/j.immuni.2017.03.009.
29. Kollmann TR, Crabtree J, Rein-Weston A, Blimkie D, Thommai F, Wang XY, et al. Neonatal Innate TLR-Mediated Responses Are Distinct from Those of Adults. *J Immunol*. 2009;183(11):7150-60. doi: 10.4049/jimmunol.0901481.
30. 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 10;180(3):689-97. doi: 10.1007/s00431-020-03801-6.
31. Zeng Z, Yu H, Chen H, Qi W, Chen L, Chen G, et al. Longitudinal changes of inflammatory parameters and their correlation with disease severity and outcomes in patients with COVID-19 from Wuhan, China. *Crit Care*. 2020;27;24(1):525. doi: 10.1186/s13054-020-03255-0.
32. Malik P, Patel U, Mehta D, Patel N, Kelkar R, Akrmah M, et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evidence-Based Med*. 2021;26(3):107-8. doi: 10.1136/bmjebm-2020-111536.
33. Melo AKG, Milby KM, Caparroz ALMA, Pinto ACPN, Santos RRP, Rocha AP, et al. Biomarkers of cytokine storm as red flags for severe and fatal COVID-19 cases: A living systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;29;16(6):e0253894. doi: 10.1371/journal.pone.0253894.
34. El-Khaiat MM, El-lehlah AM, Kesheita MA, Abdel-Samiee M, Teima AAA. Association between thrombocytopenia and the severity of Covid-19 infection among hospitalized Egyptian patients. *Ann Med Surg*. 2022;79:103973. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103973.