



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

“ASOCIACIÓN ENTRE EL ASMA Y LA
GRAVEDAD DE COVID-19 EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS
HOSPITALIZADOS EN EL HOSPITAL
NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI
MARTINS”

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
MAESTRO EN CONTROL DE
ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y
TROPICALES

LESLY KAREM CHAVEZ RIMACHE

LIMA – PERÚ

2023

ASESOR

PhD. Larissa Otero Vegas

CO ASESOR

PhD. Theresa Jean Ochoa Woodell

JURADO DE TESIS

DR. LEANDRO HUAYANAY FALCONI

PRESIDENTE

DRA. CECILIA VERÓNICA HERBOZO NORY

VOCAL

MG. ENRIQUE CORNEJO CISNEROS

SECRETARIO

DEDICATORIA

En primer lugar, agradezco a Dios por brindarme la fortaleza necesaria.

A mi familia, mi mamá, papá y hermano por su apoyo constante.

A mis asesoras las Dras. Larissa Otero y Theresa Ochoa por su constante asesoría,
apoyo y consejos para culminar mi trabajo de tesis.

A la Dra. Sara Chávez Alvarado, por su apoyo en la ejecución del estudio.

Al Dr. Giancarlo Alvarado y Dra. Matilde Estupiñan Vigil, por su asesoría en el
desarrollo del estudio.

A todos mis amigos que me dieron su apoyo constante para culminar con mi tesis.

AGRADECIMIENTOS

A todas las personas que me permitieron desarrollar este estudio de investigación,
a mis docentes y a mis amigos muchas gracias por su retroalimentación y
orientación.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO.

Tesis Autofinanciada

ASOCIACIÓN ENTRE EL ASMA Y LA GRAVEDAD DE COVID-19 EN PACIENTES PEDIÁTRICOS HOSPITALIZADOS EN EL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS

INFORME DE ORIGINALIDAD

18%

EN

INDICE DE SIMILITUD

17%

FUENTES DE INTERNET

14%

PUBLICACIONES

12%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1

jidc.org

Fuente de Internet

1%

2

www.multisuchsystem.de

Fuente de Internet

1%

3

www.murciasalud.es

Fuente de Internet

1%

4

sabre.ucsf.edu

Fuente de Internet

1%

5

www.ncbi.xyz

Fuente de Internet

1%

6

www.frontiersin.org

Fuente de Internet

<1%

7

journals.gen.tr

Fuente de Internet

<1%

8

L. Romani, M. Roversi, S. Bernardi, E. Venturini et al. "Use of Remdesivir in children

<1%

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN

ABSTRACT

I.	INTRODUCCIÓN	1
I.1	ANTECEDENTES Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
I.2	JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	3
I.3	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	4
I.4	OBJETIVOS	4
I.4.1	OBJETIVO GENERAL	
I.4.2	OBJETIVO ESPECÍFICO	
II.	MATERIALES Y MÉTODOS	6
II.1	DISEÑO DEL ESTUDIO:	6
II.2	POTENCIA ESTADÍSTICA	6
II.3	RECOLECCIÓN DE DATOS	7
II.4	PROCESAMIENTO DE LOS DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO	10
II.5	ASPECTOS ÉTICOS	12
III.	RESULTADOS	14
IV.	DISCUSIÓN	32
V.	CONCLUSIONES	41
VI.	RECOMENDACIONES	42
VII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43
	ANEXOS	

RESUMEN

El asma es una enfermedad con una gran carga de morbilidad en pacientes pediátricos y ha sido vinculada con una mayor gravedad de COVID-19. Sin embargo, la evidencia es aún escasa y existe variabilidad en los resultados. El objetivo del estudio fue evaluar la asociación entre el asma y la gravedad por COVID-19 en pacientes pediátricos hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Estudio de cohorte retrospectivo que incluyó pacientes pediátricos hospitalizados en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. La información sobre las características demográficas, laboratoriales y clínicas se extrajeron de los registros médicos electrónicos. Para evaluar la asociación entre asma y gravedad por COVID-19 se estimaron razones de riesgo crudos (RR) y ajustados (aRR) por los potenciales confusores a través de los modelos lineales generalizados. Se incluyeron 233 pacientes de los cuales el 51.1% (n=119/233) eran varones y con una mediana de la edad de 9 años (rango intercuartil 7 a 11). Los síntomas más frecuentes fueron los respiratorios seguidos de los gastroenterológicos. Las comorbilidades más frecuentes fueron las neurológicas y la obesidad. El 10.3% (n=24/233) (intervalo de confianza (IC) 95%: 6.7% a 14.9%) de los pacientes tenían asma. En el análisis bivariado, el asma se asoció con el ingreso a la unidad de cuidados intensivos (p=0.002) y a la necesidad de ventilación mecánica invasiva (p=0.004). En los análisis múltiples, los pacientes con asma (aRR: 2.24, IC95%: 1.63 a 3.09), la obesidad (aRR: 1.72, IC95%: 1.18 a 2.50), comorbilidades cardiológicas congénitas (aRR: 3.19, IC95%: 1.88 a 5.41) y tener dos o más comorbilidades (aRR: 1.70, IC95%: 1.23 a 2.35) se asociaron con mayor riesgo de gravedad de la COVID-19. Por lo tanto, en la población pediátrica

hospitalizada por COVID-19, el asma, la obesidad, las comorbilidades cardiológicas congénitas y tener dos o más comorbilidades se asoció con mayor gravedad de la COVID-19.

PALABRAS CLAVES

ASMA, INFECCIONES POR CORONAVIRUS, NIÑO (FUENTE: DECS/BIREME)

ABSTRACT

Asthma is a disease with a high disease burden in pediatric patients and has been linked to increased severity of COVID-19. However, the evidence is still scarce and there is variability in the results. The objective of the study was to evaluate the association between asthma and COVID-19 severity in pediatric patients hospitalized for COVID-19 at the Edgardo Rebagliati Martins National Hospital. Retrospective cohort study that included pediatric patients hospitalized at the Edgardo Rebagliati Martins National Hospital. Information on demographic, laboratory, and clinical characteristics were extracted from electronic medical records. To assess the association between asthma and COVID-19 severity, crude (RR) and adjusted (aRR) risk ratios were estimated for potential confounders using generalized linear models. 233 patients were included, of whom 51.1% (n=119/233) were male and with a median age of 9 years (interquartile range 7 to 11). The most frequent symptoms were respiratory followed by gastroenterological. The most frequent comorbidities were neurological and obesity. 10.3% (n=24/233) (95% confidence interval (CI) 6.7% to 14.9%) of patients had asthma. In bivariate analysis, asthma was associated with intensive care unit admission (p=0.002) and the need for invasive mechanical ventilation (p=0.004). In multiple analyses, patients with asthma (aRR: 2.24, 95%CI: 1.63 to 3.09), obesity (aRR: 1.72, 95%CI: 1.18 to 2.50), congenital cardiologic comorbidities (aRR: 3.19, 95%CI: 1.88 to 5.41) and having two or more comorbidities (aRR: 1.70, 95% CI: 1.23 to 2.35) were associated with increased risk of COVID-19 severity. Therefore, in the pediatric population hospitalized for COVID-19, asthma, obesity, congenital cardiologic

comorbidities, and having two or more comorbidities were associated with greater severity of COVID-19.

KEYWORDS

ASTHMA, COVID-19, CHILD (MeSH/NLM)

I. INTRODUCCIÓN

I.1 ANTECEDENTES Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad por coronavirus (COVID-19) es una enfermedad infecciosa que afecta tanto a niños como a adultos de todas las edades. La Academia Americana de Pediatría (AAP) reportó que hasta mayo del 2023 se han notificado un total de 15 594 079 casos de COVID-19 en pacientes pediátricos, los cuales representan el 17.9% del total de casos en el mundo. Además, la AAP reportó que la tasa global actual es de 20.72 casos por 100 000 niños.(1) A pesar de que, a inicios de la pandemia, la población pediátrica principalmente desarrolló una enfermedad leve, el curso de la pandemia evidenció que algunos niños y adolescentes desarrollaban una enfermedad grave que conducía a la hospitalización, ingreso a la unidad de cuidados intensivos, uso de ventilación mecánica y posteriormente a la muerte. (2-5) Esto se evidenció en un reporte presentado por Estados Unidos, en el cual se realiza un análisis en 14 estados de ese país en pacientes hospitalizados por COVID-19 a agosto de 2020. En este reporte se menciona que si bien la tasa de hospitalización era baja (8.0/100 000 habitantes), uno de cada tres niños hospitalizados requería unidad de cuidados intensivos.(6) En base a ello, se empezaron a desarrollar estudios que pretendían determinar los grupos de riesgo de desarrollar una enfermedad grave de la COVID-19 y así dar prioridad en la disponibilidad de los esquemas de vacunación y refuerzos posteriores en la población pediátrica. Entre estos estudios se identificó al asma como factor de riesgo de gravedad de la COVID-19.

El asma pediátrica es un problema de salud pública a nivel mundial que tiene una tasa de mortalidad que oscila entre 0 a 0.7 por cada 100 000 niños.(7) Además, el asma es la enfermedad crónica más común en la infancia y se encuentra entre las 20 principales comorbilidades a nivel mundial que reducen los años de vida ajustados por discapacidad. El estudio Internacional de Asma y Alergias en la Infancia (ISAAC) reportó una amplia variación en las prevalencias de asma según los diferentes países. Entre los países con baja prevalencia de asma se encuentran Asia, norte de África, Europa del Este y Mediterráneo oriental y entre los países con alta prevalencia (29% a 32%) se encuentra el sudeste asiático, América del Norte y Latinoamérica.(8, 9)

Inicialmente se consideraba que los pacientes pediátricos con asma estarían con un mayor riesgo de desarrollar complicaciones por la enfermedad del coronavirus. Esto debido a que, por su fisiopatología, los pacientes con asma presentan una hipersecreción de moco, epitelio dañado y obstrucción de las vías respiratorias.(10, 11) Además, biológicamente se podrían crear condiciones ideales en estos pacientes para el desarrollo del SARS- CoV-2. Esto debido a que los corticosteroides inhalados podrían promover la replicación viral, retrasarían la eliminación viral y provocarían inmunosupresión local.(12) En base a la plausibilidad biológica, múltiples organizaciones mundiales como los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) colocaron en la mira al asma como un factor de riesgo de gravedad de la COVID-19 en los pacientes pediátricos. Por otro lado, algunos estudios reportaron que el asma también puede ser considerado como un factor protector de la gravedad de la COVID-19 debido a que los pacientes atópicos tienen una menor expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2.(13) Por

este motivo, resulta importante realizar estudios de investigación que permitan evaluar al asma como un factor de riesgo de gravedad de la COVID-19.

Castro-Rodriguez et al.(14) realizaron una revisión sistemática y encontraron dos reportes en los cuales mencionaban que el asma o las sibilancias recurrentes podrían ser factores de riesgo para la gravedad de la COVID-19.(15, 16) Ellos reportan que se requieren de más estudios para poder evaluar esta asociación. Además, el estudio realizado por Graff et al.(17) reportaron que el asma es uno de los factores de riesgo de la gravedad por COVID-19 (admisión hospitalaria y asistencia respiratoria). Sin embargo, Choi et al.(18) realizaron una revisión sistemática con metaanálisis de 7 estudios y reportaron que el asma no estuvo asociada con la gravedad por COVID-19 (RR: 1.08; IC95%: 0.98 a 1.20); $I_2=65\%$.

Las revisiones sistemáticas en pacientes pediátricos han reportado que existen pocos estudios que han tratado de evaluar la asociación entre el asma y gravedad por COVID-19 en pacientes pediátricos y que estos pocos han evidenciado una gran variabilidad en sus estimados. Esto debido a la heterogeneidad en las características de las poblaciones, criterios para definir gravedad y los diversos diseños de los estudios.(14, 19)

I.2 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

A nuestro conocimiento, no existen estudios realizados en el Perú ni en Latinoamérica en donde se haya evaluado la asociación entre el asma y la gravedad por la COVID-19. Por lo tanto, considerando la diversidad étnica, cultural y socioeconómica de los países en Sudamérica y, la particularidad y variabilidad de las manifestaciones clínicas en los pacientes pediátricos y la prevalencia alta de asma en los países Latinoamericanos, resulta importante realizar estudios locales

que busquen esclarecer hasta qué punto el asma puede estar relacionada con la gravedad de la COVID-19. Esto permitirá establecer estrategias que permitan políticas de salud enfocadas en la atención integral de los pacientes pediátricos. El objetivo principal del estudio fue evaluar la asociación entre el asma y la gravedad de la COVID-19 en pacientes pediátricos hospitalizados en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de marzo de 2020 a diciembre de 2021.

I.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la asociación entre el asma y la gravedad de la COVID-19 en los pacientes pediátricos atendidos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo de marzo de 2020 a diciembre de 2021?

I.4 OBJETIVOS

I.4.1 OBJETIVO GENERAL:

Evaluar la asociación entre el asma y la gravedad de la COVID-19 en pacientes pediátricos hospitalizados en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de marzo de 2020 a diciembre de 2021.

I.4.2 OBJETIVO ESPECÍFICO:

- Describir las características sociodemográficas (sexo, edad, lugar de residencia), clínicas (síntomas, comorbilidades cardiológicas, hematológicas, inmunológicas, pulmonares a excepción del asma, oncológicas, renales, neurológicas, obesidad y gastroenterológicas) y laboratoriales (hematológicas, pruebas hepáticas, dímero D y ferritina) de los pacientes pediátricos atendidos en el Hospital Nacional Edgardo

Rebagliati Martins durante el periodo de marzo de 2020 a diciembre de 2021.

- Comparar los desenlaces (necesidad de ventilación mecánica, ingreso a la unidad de cuidados intensivos y mortalidad) de los niños hospitalizados por COVID-19 con y sin asma en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo de marzo de 2020 a diciembre de 2021.

II. MATERIALES Y MÉTODOS

II.1 DISEÑO DEL ESTUDIO:

Se realizó una cohorte retrospectiva en pacientes pediátricos hospitalizados por COVID-19 atendidos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) durante el periodo de marzo de 2020 a diciembre de 2021.

Se incluyeron a todos los pacientes pediátricos con diagnóstico confirmado de COVID-19 que cumplan ambos criterios de inclusión:

- (1) Prueba molecular (RT-PCR) o prueba antigénica o con prueba rápida positiva para COVID-19 IgG/IgM con antecedente epidemiológico (caso probable que tuvo contacto en el periodo de transmisibilidad con un caso confirmado).
- (2) Síntomas compatibles con la enfermedad durante el periodo de transmisibilidad (fiebre, entre otros).

Se excluyeron a los pacientes pediátricos menores de 4 años debido a que su diagnóstico es eminentemente clínico lo que podría conducir a un diagnóstico no certero de asma y afectar las estimaciones finales.

II.2 POTENCIA ESTADÍSTICA

Empleamos el programa estadístico Stata v.16 y consideramos tres estudios(20-22). Antoon et al.(20) realizaron un estudio de cohorte retrospectivo en 45 hospitales pediátricos de Estados Unidos. Se incluyó 19976 pacientes pediátricos con COVID-19. La proporción esperada de pacientes que tienen COVID-19 severo y son asmáticos fue del 43.83% y la proporción esperada de los que no son asmáticos fue del 19.2%. Considerando una razón de exposición de 8.7 (no expuestos: 209 y expuestos: 24) se obtuvo una potencia de 77% con una muestra final de 331.

Beken et al.(21), realizaron un estudio que incluyó a 107 pacientes pediátricos después que se recuperaron de la COVID-19. La proporción esperada en pacientes que tienen gravedad por COVID-19 y que son asmáticos es del 4.9% y la proporción esperada de pacientes que tienen gravedad por COVID-19 que no son asmáticos es de 95.1%. Considerando una razón de exposición de 8.7 (no expuestos: 209 y expuestos: 24) se obtuvo una potencia de 81% con una muestra final de 331.

Chao JY et al.(22) realizaron un estudio retrospectivo que incluyó a 319 pacientes pediátricos con COVID-19. La proporción esperada en pacientes que tienen gravedad por COVID-19 y que son asmáticos es del 20.7% y la proporción esperada de pacientes que tienen gravedad por COVID-19 que no son asmáticos es de 79.3%. Considerando una razón de exposición de 8.7 (no expuestos: 209 y expuestos: 24) se obtuvo una potencia de 100% con una muestra final de 233. El análisis de la potencia estadística se presenta en el anexo 1.

II.3 RECOLECCIÓN DE DATOS

El formulario electrónico fue diseñado de forma previa con médicos especialistas e investigadores en pediatría. Los datos en este formulario se subieron a la plataforma electrónica de REDCap (anexo 2). El REDCap es una plataforma web segura que es administrada por el Seguro Social del Perú – Instituto de Evaluación de Tecnologías en salud e Investigación (EsSalud-IETSI) y que permite crear y administrar encuestas en línea y formularios para la recopilación de los datos.

Para la recolección de los datos, previamente realizamos un proceso de calibración en 20 historias clínicas seleccionadas al azar para uniformizar los criterios para la extracción de la información. Posteriormente, dos personas extrajeron

independientemente la información de los registros médicos electrónicos, y en caso fuera necesario de los registros médicos físicos.

Definiciones de las variables de interés:

La gravedad de la COVID-19 es la variable dependiente o desenlace, la cual fue definida según la clasificación del MINSA y EsSalud en su guía de práctica clínica para el manejo de la atención de los pacientes pediátricos con COVID-19 (tabla 1).(23, 24) Se consideraron dos categorías (no grave y grave), la categoría de leve se incluyó en la categoría no grave y las categorías moderado y severo en la categoría grave. Esta variable se evaluó al final de la estancia hospitalaria del paciente (se consideró el desenlace con mayor gravedad durante la estancia hospitalaria).

Tabla 1. Clasificación de gravedad de la COVID-19 según las guías de práctica clínica del MINSA y EsSalud.

Leve	Moderado	Severo
- Población pediátrica que presenta cualquiera de los signos y síntomas de COVID-19 (fiebre, tos, dolor de garganta, malestar general, dolor de cabeza, dolor muscular, náuseas, vómitos, diarrea, pérdida del gusto	Cuando el paciente presenta alguna de las siguientes características: - Incapacidad o dificultad para alimentación. - Tos, disnea o dificultad respiratoria, considerar la taquipnea, definida como la frecuencia respiratoria: ✓ <2 meses: ≥ 60 RPM.	Cuando el paciente presenta alguna de las siguientes características: - $\text{SatO}_2 < 92\%$ a nivel del mar - Dificultad respiratoria severa - Taquipnea severa, definida como frecuencia respiratoria:

<p>o del olfato, o alteraciones dérmicas).</p> <p>- No dificultad respiratoria o disnea.</p> <p>- No signos de deshidratación ni sepsis</p> <p>- Saturación de oxígeno > 95%</p>	<p>✓ 2–11 meses: ≥ 50 RPM.</p> <p>✓ 1–5 años: ≥ 40 RPM.</p> <p>✓ > 5 años: > 30 RPM.</p> <p>- $\text{SatO}_2 < 92\%$ a nivel del mar sin soporte de oxígeno.</p> <p>- Signos clínicos de neumonía.</p>	<p>✓ < 1 año: ≥ 70 RPM.</p> <p>✓ 1 año: ≥ 50 RPM.</p> <p>✓ Adolescentes ≥ 30 RPM.</p> <p>- Disminución del estado de conciencia, letargo o convulsiones.</p> <p>- Gasometría arterial:</p> <p>✓ $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg o $\text{PaCO}_2 > 50$ mmHg.</p> <p>✓ $\text{PaFi} < 300$ o $\text{SaFi} < 270$, con soporte de oxígeno con máscara venturi o máscara Reservorio.</p> <p>- PARDS de cualquier gravedad, sepsis grave, shock séptico, entre otros.</p>
---	--	---

RPM: Respiraciones por minuto; PARDS: Síndrome de distrés respiratorio agudo pediátrico.

Asma es al variable independiente principal o exposición, la cual se evaluó de acuerdo con el historial médico informado actual de los pacientes pediátricos. Los médicos generales o especialistas consultaron a los padres o familiares cercanos de los pacientes pediátricos si tenían asma actual diagnosticada por algún médico y si estaban en tratamiento para la enfermedad. Esta información fue verificada en los registros médicos cuando estaba disponible.

En el caso de los pacientes pediátricos de 4 y 5 años, el diagnóstico de asma se rige por lo referido en la guía de práctica clínica para el diagnóstico y manejo de asma de los niños menores de 5 años.(25)

Por otro lado, la información sobre las características demográficas, laboratoriales y clínicas se extrajeron de acuerdo con el historial médico de los pacientes pediátricos. Para la extracción de datos de las comorbilidades, se realizó una búsqueda sistemática de las comorbilidades presentes en la lista 3A, las cuales fueron registradas según el diagnóstico médico en las historias clínicas. En el caso de la obesidad, por la pandemia de COVID-19, los médicos pediatras realizaron principalmente el diagnóstico de obesidad por medio de una ectoscopia general de los pacientes pediátricos. La lista de las comorbilidades reportadas en los pacientes se encuentra en el anexo 3B. En relación con los tratamientos de los pacientes, estos solo fueron intrahospitalarios (basándonos en los registros médicos que recibieron durante su estancia hospitalaria) y no se dispuso de información sobre tratamiento del asma prehospitalario.

II.4 PROCESAMIENTO DE LOS DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Realizamos un análisis exploratorio de datos para evaluar la plausibilidad de los datos e identificar valores extremos que no sean plausibles. Todos los valores no plausibles se consideraron como datos faltantes y se eliminaron del análisis.

Realizamos una limpieza de la base de datos de forma previa al análisis de los datos, para lo cual categorizamos la variable edad según grupos de edades preescolares, escolares y adolescentes según lo normado por el Ministerio de Salud. Además, la variable de gravedad por COVID-19 se recategorizó en dos categorías, los no graves y los graves.

Para evaluar la asociación entre el asma y la gravedad por COVID-19 en los pacientes hospitalizados, se calcularon las razones de riesgos (RR) crudos y ajustados (aRR) con sus respectivos intervalos de confianza al 95% mediante los modelos lineales generalizados de familia binomial y enlace log. En caso de no convergencia, se empleó los modelos lineales generalizados con familia Poisson y enlace log y varianza robustas. Los supuestos evaluados fueron: la linealidad entre la variable desenlace y las variables independientes numéricas, aleatoriedad de la muestra y la independencia de las observaciones. Para este análisis, realizamos diferentes modelos múltiples para evaluar la robustez de la asociación de interés (asma y gravedad por COVID-19), ajustando por diferentes variables confusoras descritas en el DAG (grafo acíclico dirigido) según sus relaciones con la exposición y desenlace de interés. Se crearon 4 modelos múltiples en los cuales se realizaron ajustes adicionales por algunas comorbilidades que pueden estar asociados con el desenlace y confundir nuestra asociación de interés. En el primer modelo realizamos un ajuste por sexo, edad, lugar de residencia y presentar dos o más comorbilidades. En el segundo modelo realizamos un ajuste por sexo, edad, lugar de residencia, presentar otras comorbilidades pulmonares y obesidad. En el tercer modelo realizamos un ajuste por sexo, edad, lugar de residencia, otras comorbilidades pulmonares, inmunológicas, oncológicas y obesidad. En el cuarto modelo realizamos un ajuste por sexo, edad, lugar de residencia, otras comorbilidades pulmonares, inmunológicas, oncológicas, cardiológicas, neurológicas y obesidad.

Para el análisis descriptivo de las características sociodemográficas, clínicas y laboratoriales de los pacientes hospitalizados por COVID-19 se reportaron las

medidas de frecuencia absoluta y relativa. En el caso de las variables numéricas, se presentaron con medias y desviaciones estándares o medianas y rangos intercuartílicos. Para comparar los desenlaces de los niños hospitalizados por COVID-19 con y sin asma, se empleó las pruebas de hipótesis de acuerdo con las características de las variables y el cumplimiento de los supuestos. Si la variable fue categórica se evaluó el uso de la prueba de Chi cuadrado o prueba Exacta de Fisher. Por otro lado, si la variable fue numérica, se evaluó el uso de las pruebas de T de Student para muestras independientes o la prueba U de Mann Whitney.

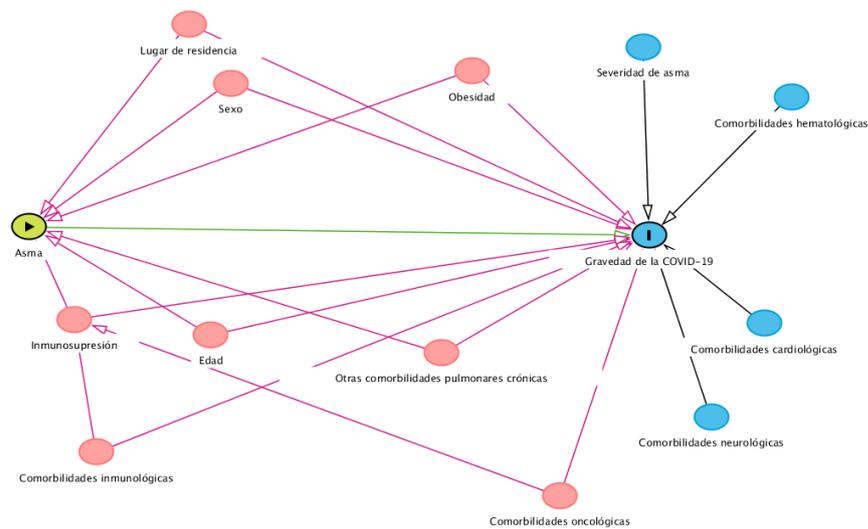


Figura 1. Diagrama acíclico dirigido de la asociación de asma y gravedad por COVID-19.

II.5 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio se ha realizado acorde con los lineamientos de buenas prácticas clínicas y según los principios éticos de la declaración de Helsinki(26). Estos fueron la autonomía, la cual se cumplió debido a que se realizó una protección de la confidencialidad de los datos (anonimizados) mediante el uso del REDCap. La

beneficencia se cumplió debido a que los beneficios superan a los riesgos, estos últimos son mínimos. Por último, la justicia, debido a que se realizó una selección equitativa de la muestra. El estudio fue aprobado por el comité de ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (CIE UPCH: 095-09-23/SIDISI: 210373) y del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (CIE EsSalud: 1731).

III. RESULTADOS

Características de los pacientes pediátricos

De un total de 348 pacientes hospitalizados durante el periodo de marzo de 2020 a diciembre de 2021, no recopilamos información de 21 pacientes debido a que sus datos eran ilegibles. Además, excluimos a 94 pacientes según los criterios de elegibilidad (menor a cuatro años). Por lo tanto, finalmente incluimos a 233 pacientes pediátricos. Al 42.5% (n=99/233) de los pacientes solo se les realizó una prueba serológica y al 57.5% (n=134/233) se les realizó una prueba molecular o antigénica.

Del total de pacientes pediátricos (n=233), el 51.1% (n=119/233) eran varones y la mediana de la edad de la cohorte fue de 9 años (rango intercuartil 7 a 11). La mayor proporción de los pacientes eran de Lima (86.4%, n=197/233). Los síntomas más frecuentes fueron fiebre (54.9%), vómitos (36.5%), dolor de abdomen (32.6%) y tos (31.8%). Las comorbilidades más frecuentes fueron las neurológicas (12.9%) seguido de la obesidad (9.4%). El 15% (n=35/233) de los pacientes tuvieron dos o más comorbilidades. El 10.3% (IC95%: 6.7% a 14.9%) de los pacientes tenían asma, de los cuales el 58.3% (n=14/24) eran mujeres y el 45.8% (n=11/24) tenían entre 6 a 11 años.

Las características demográficas, laboratoriales y clínicas de los pacientes asmáticos y no asmáticos se presentan en la tabla 1. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes asmáticos y no asmáticos en relación algunos síntomas (tos, congestión nasal y disnea), necesidad de ventilación mecánica, ingreso a la unidad de cuidados intensivos y tratamiento con corticoides.

Tabla 1. Características de los pacientes pediátricos hospitalizados en el servicio COVID19 del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (n=233)[†]

Características	Asma		p	Total (n=233) N (%)
	No (n=209)	Si (n=24)		
	n (%)	n (%)		
Sexo			0.330	
Femenino	100 (47.9)	14 (58.3)		114 (48.9)
Masculino	109 (52.1)	10 (41.7)		119 (51.1)
Edad (años)			0.221	
4 – 5	35 (16.7)	5 (20.8)		40 (17.2)
6 – 11	132 (63.2)	11 (45.8)		143 (61.4)
12 – 14	42 (20.1)	8 (33.4)		50 (21.4)
Lugar de residencia			0.214	
Lima	174 (85.3)	23 (95.8)		197 (86.4)
Provincia	30 (14.7)	1 (4.2)		31 (13.6)
Signos y síntomas				
Fiebre	114 (54.5)	14 (58.3)	0.724	128 (54.9)
Tos	56 (26.8)	18 (75.0)	<0.001	74 (31.8)
Congestión nasal	21 (10.1)	12 (50.0)	<0.001	33 (14.2)
Dolor de garganta	23 (11.0)	5 (20.8)	0.181	28 (12.0)
Dolor de abdomen	71 (34.0)	5 (20.8)	0.194	76 (32.6)
Diarrea	27 (12.9)	3 (12.5)	1.000	30 (12.9)
Vómitos	79 (37.8)	6 (25.0)	0.217	85 (36.5)

Disnea	17 (8.1)	12 (50.0)	<0.001	29 (12.5)
Cefalea	16 (7.7)	1 (4.2)	1.000	17 (7.3)
Alteración de la conciencia	5 (2.4)	0 (0.0)	1.000	5 (2.2)
Odinofagia	1 (0.5)	1 (4.2)	0.196	2 (0.9)
Hiporexia	18 (8.6)	3 (12.5)	0.462	21 (9.0)
Dolor muscular	7 (3.4)	0 (0.0)	1.000	7 (3.0)
Exantema	0 (0.0)	1 (4.2)	0.103	1 (0.4)
Valor inicial de laboratorio dentro de las 48 h de la admisión[†]				
Leucocitos ×10 ³ /μL	9.1 (4.9 – 14.2)	12.1 (8.2 – 15.3)	0.181	9.2 (6.1 – 14.0)
Neutrófilos ×10 ³ /μL	6.5 (3.1 – 10.5)	7.6 (4.9 – 11.3)	0.314	6.5 (3.2 – 10.6)
Linfocitos ×10 ³ /μL	1.6 (1.0 – 2.5)	1.1 (0.9 – 1.9)	0.203	1.6 (1.0 – 2.5)
Plaquetas ×10 ³ /μL	261 (174 – 331)	285 (240 – 334)	0.202	266 (177 – 332)
TGO (U/L)	33 (24 – 48)	42 (26 – 51)	0.631	33.5 (24 – 48)
TGP (U/L)	22 (14 – 34)	21 (16 – 36)	0.742	22 (15 – 34)
PCR (mg/l)	2.5 (0.3 – 9.0)	1.4 (0.1 – 6.5)	0.321	2.4 (0.3 – 8.8)
Dímero D (U/L)	0.9 (1 – 5)	0.8 (1 – 9)	0.381	1 (1 - 6)
Comorbilidades				
Cardiológicas	4 (1.2)	0 (0.0)	1.000	4 (1.7)
Hematológicas	11 (5.3)	0 (0.0)	0.610	11 (4.7)
Inmunológicas	9 (4.3)	3 (12.5)	0.114	12 (5.2)

Pulmonares a excepción del asma	6 (2.9)	0 (0.0)	1.000	6 (2.6)
Oncológicas	29 (13.9)	0 (0.0)	0.051	
Renales	7 (3.4)	0 (0.0)	1.000	7 (3.0)
Neurológicas	29 (13.9)	1 (4.2)	0.330	30 (12.9)
Obesidad	18 (8.6)	4 (16.7)	0.257	22 (9.4)
Gastroenterológicas	12 (5.7)	2 (8.3)	0.643	14 (6.0)
≥ 2 comorbilidades	27 (12.9)	8 (33.3)	0.014	35 (15.0)
Otros*	8 (3.8)	0 (0.0)	1.000	8 (3.4)
Antecedente de COVID-19				
No	198 (94.7)	24 (100.0)	0.610	222 (95.3)
Si	11 (5.3)	0 (0.0)		11 (4.7)
Necesidad de VM				
No	198 (94.7)	18 (75.0)	0.004	216 (92.7)
Si	11 (5.3)	6 (25.0)		17 (7.3)
Días en VM	4 (2 - 8)	4.5 (3 - 6)	0.839	4 (2 - 7)
Ingreso a la UCI				
No	200 (95.7)	18 (75.0)	0.002	218 (93.6)
Si	9 (4.3)	6 (25.0)		15 (6.4)
Días en la UCI	2 (3 - 4)	8.5 (5 - 10)	0.139	4 (3 - 9)
Desenlace				
Muerte	7 (3.3)	2 (8.3)	0.234	9 (3.9)
Alta	202 (96.7)	22 (91.7)		224 (96.1)

Gravedad				
No (leve)	135 (64.6)	6 (25.0)	<0.001	141 (60.5)
Si (moderado y severo)	74 (35.4)	18 (75.0)		92 (39.5)
Tratamiento				
Paracetamol/AINEs	197 (94.3)	23 (95.8)	1.000	220 (94.4)
Corticoides	52 (24.9)	20 (83.3)	<0.001	72 (30.9)
Ivermectina	4 (1.9)	2 (8.3)	0.121	6 (2.6)
Hidroxicloroquina	0 (0.0)	1 (4.2)	0.103	1 (0.4)
Anticoagulantes	6 (2.9)	1 (4.2)	0.538	7 (3.0)
IVIG	5 (2.4)	0 (0.0)	1.000	5 (2.2)
Antiviral	2 (1.0)	0 (0.0)	1.000	2 (0.9)

† Algunos variables pueden sumar menos de 233 por datos faltantes.

*Otras comorbilidades: enfermedades endocrinológicas y anomalías cromosómicas.

PCR: proteína C reactiva; TGO: transaminasa glutámica oxalacética; TGP: transaminasa glutámico-pirúvica; UCI: Unidad de cuidados intensivos; VM: Ventilación mecánica; AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos; IVIG: inmunoglobulina G.

Características asociadas al ingreso a la unidad de cuidados intensivos, necesidad de ventilación mecánica y mortalidad (tabla 2):

Encontramos que el 6.4% (IC95%: 3.6% a 10.4%) de los pacientes ingresaron a la unidad de cuidados intensivos. De ellos, el 60% (n=9/15) eran varones y la mediana de la edad fue de 9 años (6 a 12). Los síntomas más frecuentes fueron fiebre (86.7%), vómitos (53.3%) y tos (46.7%). Además, los niveles de la proteína C reactiva fueron mayores en los que ingresaron a la UCI con una mediana de 11.9 (5.7 – 16.4) en comparación con los que no ingresaron a la UCI; 2.0 (0.2 – 7.8); p<0.001 (prueba U de Mann Whitney). Además, de los que ingresaron a la UCI, el 26.7% (n=4/15) de los pacientes tenían dos o más comorbilidades y el 40% (n=9/15) tenía asma.

Por otro lado, encontramos que el 7.3% (IC95%: 4.3% a 11.4%) de los pacientes necesitaron de ventilación mecánica. De ellos, el 70.6% (n=12/17) eran varones y la mediana de la edad de 8 años (5 a 10). Los síntomas más frecuentes fueron fiebre (64.7%), tos (52.9%) y vómitos (41.2%). Además, los niveles de la proteína C reactiva fueron mayores en los que necesitaron ventilación mecánica con una mediana de 9.9 (5.3 – 16.6) en comparación con los que no necesitaron ventilación mecánica; 2 (0.2 – 7.7); p=0.002 (prueba U de Mann Whitney). Además, de los que necesitaron ventilación mecánica, el 41.2% (n=7/17) de los pacientes tenían dos o más comorbilidades y el 35.3% (n=6/17) tenía asma.

Por otro lado, encontramos que el 3.9% (IC95%: 1.8% a 7.2%) de los pacientes fallecieron. De ellos, el 77.8% (n=7/9) eran varones con una mediana de la edad de 6 años (6 a 8). Los síntomas más frecuentes fueron fiebre (77.8%) y tos (55.6%). Además, los niveles de la proteína C reactiva fueron mayores en los que fallecieron con una mediana de 10.0 (5.7 – 17.6) en comparación con los que no fallecieron; 2.1 (0.2 – 8.3); p=0.003 (prueba U de Mann Whitney). Además, de los pacientes que son de provincia, el 12.9% (n=4/31) falleció mientras que el 2.5% (n=5/197) de los pacientes de Lima fallecieron. Por otro lado, el 44.4% (n=4/17) de los pacientes tenían dos o más comorbilidades. Por último, el 22.2% (n=2/17) de los pacientes que fallecieron tenía asma, la causa de la muerte estuvo asociada a COVID-19.

Asociación entre asma y gravedad por COVID-19

Encontramos que el 39.5% (IC95%: 33.1% a 46.1%) de los pacientes desarrollaron COVID-19 grave. De ellos, el 55.1% (n=47/92) eran varones con una mediana de la edad de 9.5 años (7 a 11). Los síntomas más frecuentes fueron fiebre (71.7%),

tos (57.6%) y vómitos (39.1%). Además, la fiebre, tos, congestión nasal, dolor de garganta, abdomen y disnea se asociaron con la gravedad por COVID-19.

Por otro lado, los niveles de la proteína C reactiva fueron mayores en los pacientes con COVID-19 grave con una mediana de 4.3 (1.1 – 10). Además, el 25.0% (n=23/92) de los pacientes que desarrollaron gravedad por COVID-19 tenían dos o más comorbilidades y el 19.6% (n=18/92) tenía asma. La obesidad, asma y la presencia de dos o más comorbilidades estuvo asociado con la gravedad de COVID-19 (tabla 3).

En los modelos múltiples, en el modelo 1, encontramos que el asma estuvo asociada con la gravedad por COVID-19 (RR: 1.95; IC95%: 1.41 a 2.68) después de ajustar por sexo, edad, lugar de residencia y la presencia de dos o más comorbilidades. Además, encontramos que tener dos o más comorbilidades estuvo asociado con gravedad por COVID-19 (RR: 1.70; IC95%: 1.23 a 2.35) después de ajustar por sexo, edad, lugar de residencia y asma.

En el modelo 2, encontramos que el asma estuvo asociada con la gravedad por COVID-19 (RR: 2.11; IC95%: 1.54 a 2.90) después de ajustar por sexo, edad, lugar de residencia, obesidad y otras comorbilidades pulmonares. Además, encontramos que la obesidad estuvo asociada con gravedad por COVID-19 (RR: 1.81; IC95%: 1.24 a 2.62) después de ajustar por sexo, edad, lugar de residencia, otras comorbilidades pulmonares y asma.

En el modelo 3, encontramos que el asma estuvo asociada con la gravedad por COVID-19 (RR: 2.17; IC95%: 1.55 a 3.03) después de ajustar por sexo, edad, lugar de residencia, obesidad, otras comorbilidades pulmonares, comorbilidades inmunológicas y oncológicas. Además, encontramos que la obesidad estuvo

asociada con gravedad por COVID-19 (RR: 1.81; IC95%: 1.25 a 2.62) después de ajustar por sexo, edad, lugar de residencia, otras comorbilidades pulmonares, comorbilidades inmunológicas, oncológicas y asma (tabla 4).

En el modelo 4, encontramos que el asma estuvo asociada con la gravedad por COVID-19 (RR: 2.24; IC95%: 1.63 a 3.09) después de ajustar por sexo, edad, lugar de residencia, obesidad, otras comorbilidades pulmonares, comorbilidades inmunológicas, cardiológicas, neurológicas y oncológicas. Además, encontramos que la obesidad (RR: 1.72; IC95%: 1.18 a 2.50) y las comorbilidades cardiológicas congénitas (RR: 3.19; IC95%: 1.88 a 5.41) estuvieron asociadas con gravedad por COVID-19 (tabla 4).

Tabla 2. Características demográficas, laboratoriales y clínicas de los pacientes pediátricos hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Edgardo Rebagliati según ingreso a la unidad de cuidados intensivos, necesidad de ventilación mecánica y mortalidad (n=233)†.

Características	Ingreso a la UCI		P	Ventilación mecánica		P	Mortalidad		P
	No (n=218)	Si (n=15)		No (n=216)	Si (n=17)		No (n=224)	Si (n=9)	
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Sexo			0.475			0.095			0.172
Femenino	108 (49.5)	6 (40.0)		109 (50.5)	5 (29.4)		112 (50.0)	2 (22.2)	
Masculino	110 (50.5)	9 (60.0)		107 (49.5)	12 (70.6)		112 (50.0)	7 (77.8)	
Edad (años)			0.864			0.372			0.267
4 – 5	38 (17.4)	2 (13.3)		35 (16.2)	5 (29.4)		38 (17.0)	2 (22.2)	
6 – 11	134 (61.5)	9 (60.0)		134 (62.0)	9 (52.9)		136 (60.7)	7 (77.8)	
12 – 14	46 (21.1)	4 (26.7)		47 (21.8)	3 (17.7)		50 (22.3)	0 (0.0)	
Departamento			0.437			0.063			0.022
Lima	185 (86.9)	12 (80.0)		185 (87.7)	12 (70.6)		192 (87.7)	5 (55.6)	
Provincia	28 (13.1)	3 (20.0)		26 (12.3)	5 (29.4)		27 (12.3)	4 (44.4)	

Signos y síntomas										
Fiebre	115 (52.8)	13 (86.7)	0.011	117 (54.2)	11 (64.7)	0.400	121 (54.0)	7 (77.8)	0.191	
Tos	67 (30.7)	7 (46.7)	0.200	65 (30.1)	9 (52.9)	0.051	69 (30.8)	5 (55.6)	0.147	
Congestión nasal	28 (12.8)	5 (33.3)	0.044	28 (13.0)	5 (29.4)	0.073	32 (14.3)	1 (11.1)	1.000	
Dolor de garganta	25 (11.5)	3 (20.0)	0.400	26 (12.0)	2 (11.8)	1.000	28 (12.5)	0 (0.0)	0.605	
Dolor de abdomen	73 (33.5)	3 (20.0)	0.397	75 (34.7)	1 (5.9)	0.015	75 (33.5)	1 (11.1)	0.278	
Diarrea	27 (12.4)	3 (20.0)	0.419	28 (13.0)	2 (11.8)	1.000	30 (13.4)	0 (0.0)	0.609	
Vómitos	77 (35.3)	8 (53.3)	0.161	78 (36.1)	7 (41.2)	0.676	83 (37.1)	2 (22.2)	0.493	
Disnea	24 (11.0)	5 (33.3)	0.026	25 (11.6)	4 (23.5)	0.241	29 (13.0)	0 (0.0)	0.606	
Cefalea	16 (7.3)	1 (6.7)	1.000	16 (7.4)	1 (5.9)	1.000	17 (7.6)	0 (0.0)	1.000	
Alteración de la conciencia	4 (1.8)	1 (6.7)	0.285	3 (1.4)	2 (11.8)	0.044	3 (1.3)	2 (22.2)	0.013	
Odinofagia	2 (0.9)	0 (0.0)	1.000	2 (0.9)	0 (0.0)	1.000	2 (0.9)	0 (0.0)	1.000	
Hiporexia	20 (9.2)	1 (6.7)	1.000	20 (9.3)	1 (5.9)	1.000	21 (9.4)	0 (0.0)	1.000	
Dolor muscular	7 (3.2)	0 (0.0)	1.000	7 (3.3)	0 (0.0)	1.000	6 (2.7)	1 (11.1)	0.244	

Exantema	0 (0.0)	1 (6.7)	0.064	0 (0.0)	1 (5.9)	0.073	0 (0.0)	1 (11.1)	0.039
Valor inicial de laboratorio dentro de las 48 h de la admisión[†]									
Leucocitos ×10 ³ /μL	10.1 (6.0 – 14.0)	8.1 (4.1 – 14.0)	0.889	9.1 (6.1 – 14.2)	9.3 (6.2 – 18.0)	0.608	9.8 (6.1 – 14.0)	12.1 (6.1 – 19.3)	0.457
Neutrófilos ×10 ³ /μL	6.5 (3.2 – 10.6)	7.1 (5.7 – 9.2)	0.586	6.5 (3.1 – 10.6)	7.7 (5.6 – 10.3)	0.302	6.5 (3.2 – 10.6)	7.2 (4.2 – 11.4)	0.814
Linfocitos ×10 ³ /μL	1.6 (1.0 – 2.6)	1.0 (0.6 – 1.2)	0.009	1.6 (1.0 – 2.5)	1.1 (0.6 – 1.7)	0.059	1.6 (1.0 – 2.5)	1.5 (0.8 – 1.9)	0.059
Plaquetas ×10 ³ /μL	271 (186 – 336)	188 (109 – 264)	0.227	270 (183 – 335)	216 (94 – 286)	0.064	270 (188 – 335)	226 (169 – 205)	1.002
TGO (U/L)	33 (24 - 47)	42 (28 - 74)	0.276	33 (24 - 48)	40 (27 - 74)	0.572	33 (24 - 48)	40 (24 - 47)	0.984
TGP (U/L)	22 (14 - 40)	21 (16 - 31)	0.963	22 (15 – 40)	20 (15 - 31)	0.756	22 (15 - 36)	20 (14 - 29)	0.597

PCR (mg/l)	2 (0.2 – 7.8)	11.9 (5.7 – 16.4)	<0.001	2 (0.2 – 7.7)	9.9 (5.3 – 16.6)	0.002	2.1 (0.2 – 8.3)	10.0 (5.7 – 17.6)	0.003	
Dímero D (ug/ml)	1 (1.0 – 5.0)	1 (1 - 49)	0.048	1 (1 - 6)	1 (1 - 10)	0.653	1 (1 – 7)	0.9 (1 – 1)	0.068	
Comorbilidades										
Cardiológicas	3 (1.4)	1 (6.7)	0.235	2 (0.9)	2 (11.8)	0.028	3 (1.3)	1 (11.1)	0.147	
Hematológicas	10 (4.6)	1 (6.7)	0.527	9 (4.2)	2 (11.8)	0.187	9 (4.0)	2 (22.2)	0.061	
Inmunológicas	10 (4.6)	2 (13.3)	0.176	11 (5.1)	1 (5.9)	0.606	12 (5.4)	0 (0.0)	1.000	
Pulmonares a excepción del asma	6 (2.8)	0 (0.0)	1.000	4 (2.3)	1 (5.9)	0.369	5 (2.2)	1 (11.1)	0.213	
Oncológicas	28 (12.8)	1 (6.7)	0.701	25 (11.6)	4 (23.5)	0.241	25 (11.2)	4 (44.4)	0.016	
Renales	6 (2.8)	1 (6.7)	0.376	6 (2.8)	1 (5.9)	0.416	7 (3.1)	0 (0.0)	1.000	
Neurológicas	28 (12.8)	2 (13.3)	1.000	25 (11.6)	5 (29.4)	0.051	27 (12.1)	3 (33.3)	0.095	
Obesidad	20 (9.2)	2 (13.3)	0.640	18 (8.3)	4 (23.5)	0.062	19 (8.5)	3 (33.3)	0.042	
Gastroenterológicas	13 (6.0)	1 (6.7)	1.000	12 (5.6)	2 (11.8)	0.272	12 (5.4)	2 (22.2)	0.095	
≥ 2 comorbilidades	31 (14.2)	4 (26.7)	0.252	28 (13.0)	7 (41.2)	0.006	31 (13.8)	4 (44.4)	0.031	

	Otros*	8 (3.7)	0 (0.0)	1.000	8 (3.7)	0 (0.0)	1.000	8 (3.6)	0 (0.0)	1.000
	Asma			0.002			0.004			0.234
	No	200 (91.7)	9 (60.0)		198 (91.7)	11 (64.7)		202 (90.2)	7 (77.8)	
	Si	18 (8.3)	6 (40.0)		18 (8.3)	6 (35.3)		22 (9.8)	2 (22.2)	
	Tratamiento									
	Paracetamol/AINEs	205 (94.0)	15 (100.0)	1.000	203 (94.0)	17 (100.0)	0.606	211 (94.2)	9 (100.0)	1.000
	Corticoides	60 (27.5)	12 (80.0)	<0.001	58 (26.9)	14 (82.4)	<0.001	65 (29.0)	7 (77.8)	0.004
	Ivermectina	5 (2.3)	1 (6.7)	0.336	5 (2.4)	1 (5.9)	0.373	6 (2.7)	0 (0.0)	1.000
	Hidroxicloroquina	0 (0.0)	1 (6.7)	0.065	0 (0.0)	1 (5.9)	0.073	1 (0.5)	0 (0.0)	1.000
	Anticoagulantes	6 (2.8)	1 (6.7)	0.376	5 (2.3)	2 (11.8)	0.085	7 (3.1)	0 (0.0)	1.000
	IVIG	5 (2.3)	0 (0.0)	1.000	4 (1.9)	1 (5.9)	0.319	4 (1.8)	1 (11.1)	0.181
	Antiviral	1 (0.5)	1 (6.7)	0.125	1 (0.5)	1 (5.9)	0.141	1 (0.5)	1 (11.1)	0.076

† Algunos variables pueden sumar menos de 233 por datos faltantes. *Otras comorbilidades: inmunológicas, oncológicas, diabetes y otras enfermedades endocrinológicas.

PCR: proteína C reactiva; TGO: transaminasa glutámica oxalacética; TGP: transaminasa glutámico-pirúvica; UCI: Unidad de cuidados intensivos; AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos; IVIG: inmunoglobulina G.

Tabla 3. Características asociadas a la gravedad por COVID-19 en pacientes pediátricos hospitalizados en el servicio COVID-19 del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el análisis bivariado (n=233).

Características	Gravedad por COVID-19		p
	No (n=141)	Si (n=92)	
	n (%)	n (%)	
Sexo			0.997
Femenino	69 (48.9)	45 (48.9)	
Masculino	72 (51.1)	47 (51.1)	
Edad (años)			0.620
4 – 5	26 (18.4)	14 (15.2)	
6 – 11	83 (58.9)	60 (65.2)	
12 – 14	32 (22.7)	18 (19.6)	
Departamento			0.588
Lima	117 (85.4)	80 (87.9)	
Provincia	20 (14.6)	11 (12.1)	
Signos y síntomas			
Fiebre	62 (44.0)	66 (71.7)	<0.001
Tos	21 (14.9)	53 (57.6)	<0.001
Congestión nasal	10 (7.1)	23 (25.0)	<0.001
Dolor de garganta	9 (6.4)	19 (20.7)	0.001
Dolor de abdomen	58 (41.1)	18 (19.6)	0.001
Diarrea	15 (10.6)	15 (16.3)	0.207
Vómitos	49 (34.8)	36 (39.1)	0.497
Disnea	5 (3.6)	24 (26.1)	<0.001

Cefalea	11 (7.8)	6 (6.5)	0.714
Alteración de la conciencia	2 (1.4)	3 (3.3)	0.386
Odinofagia	0 (0.0)	2 (2.2)	0.155
Hiporexia	13 (9.2)	8 (8.7)	0.891
Dolor muscular	5 (3.6)	2 (2.2)	0.707
Exantema	0 (0.0)	1 (1.1)	0.395
Valor inicial de laboratorio dentro de las 48 h de la admisión[†]			
Leucocitos $\times 10^3/\mu\text{L}$	10.1 (6 - 14)	8.1 (5 - 14)	0.169
Neutrófilos $\times 10^3/\mu\text{L}$	6.7 (3.2 - 10.8)	6.2 (3.2 - 10.5)	0.529
Linfocitos $\times 10^3/\mu\text{L}$	1.8 (1.1 - 2.8)	1.3 (0.9 - 1.9)	0.005
Plaquetas $\times 10^3/\mu\text{L}$	294 (223 - 349)	275 (147 - 291)	0.115
TGO (U/L)	31 (23 - 46)	36 (27 - 51)	0.167
TGP (U/L)	20 (14 - 30)	25 (16 - 38)	0.046
PCR (mg/l)	1.6 (0.1 - 8.8)	4.3 (1.1 - 10)	0.010
Dímero D (ug/ml)	0.9 (1 - 1)	1 (1 - 29.5)	<0.001
Comorbilidades			
Cardiológicas	0 (0.0)	4 (4.4)	0.023
Hematológicas	7 (5.0)	4 (4.4)	1.000
Inmunológicas	7 (5.0)	5 (5.4)	1.000
Pulmonares a excepción del asma	3 (2.1)	3 (3.3)	0.683
Oncológicas	17 (12.1)	12 (13.0)	0.824

	Renales	4 (2.8)	3 (3.3)	1.000
	Neurológicas	15 (10.6)	15 (16.3)	0.207
	Obesidad	7 (5.0)	15 (16.3)	0.004
	Gastroenterológicas	10 (7.1)	4 (4.4)	0.389
	≥ 2 comorbilidades	12 (8.5)	23 (25.0)	0.001
	Otros*	3 (2.1)	5 (5.4)	0.269
Antecedente de COVID-19				
	No	132 (93.6)	90 (97.8)	0.208
	Si	9 (6.4)	2 (2.2)	
Tratamiento				
	Paracetamol/AINEs	129 (91.5)	91 (98.9)	0.016
	Corticoides	12 (8.5)	60 (65.2)	<0.001
	Ivermectina	0 (0.0)	6 (6.5)	0.004
	Hidroxicloroquina	0 (0.0)	1 (1.1)	0.397
	Anticoagulantes	2 (1.4)	5 (5.4)	0.116
	IVIG	3 (2.1)	2 (2.2)	1.000
	Antiviral	1 (0.7)	1 (1.1)	1.000
Asma				
	No	135 (95.7)	74 (80.4)	<0.001
	Si	6 (4.3)	18 (19.6)	

† Algunos variables pueden sumar menos de 233 por datos faltantes.

*Otras comorbilidades como las inmunológicas, oncológicas, diabetes y otras enfermedades endocrinológicas.

TGO: transaminasa glutámica oxalacética; TGP: transaminasa glutámico-pirúvica; UCI: Unidad de cuidados intensivos; AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos; IVIG: inmunoglobulina intravenosa.

Tabla 4. Asociación entre asma y gravedad por COVID-19 en pacientes pediátricos hospitalizados en el servicio COVID19 del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (n=233)

Características	Análisis bivariado			Modelo 1 Regresión múltiple*			Modelo 2 Regresión múltiple*			Modelo 3 Regresión múltiple*			Modelo 4 Regresión múltiple*			
	RR	IC 95%	p	RR	IC 95%	p	RR	IC 95%	p	RR	IC 95%	p	RR	IC 95%	p	
Sexo																
Femenino	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
Masculino	1.00	0.73 – 1.38	0.997	1.00	0.74 – 1.37	0.977	0.90	0.72 – 1.33	0.899	0.97	0.71 – 1.33	0.861	0.98	0.72 – 1.32	0.72	
Edad (años)																
4 – 5	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
6 – 11	1.20	0.75 – 1.91	0.444	1.30	0.83 – 2.02	0.252	1.26	0.79 – 2.01	0.338	1.28	0.81 – 2.02	0.296	1.51	0.92 – 2.49	0.103	
12 – 14	1.02	0.59 – 1.80	0.922	0.99	0.58 – 1.71	0.978	0.91	0.51 – 1.64	0.755	0.99	0.53 – 1.67	0.824	1.04	0.58 – 1.85	0.903	
Lugar de residencia																
Lima	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
Provincia	0.87	0.53 – 1.45	0.600	0.96	0.59 – 1.57	0.876	0.94	0.57 – 1.55	0.822	0.90	0.55 – 1.47	0.686	0.91	0.54 – 1.54	0.728	
2 o más comorbilidades																
No	Ref.			Ref.												
Si	1.89	1.38 – 2.56	<0.001	1.70	1.23 – 2.35	0.001										
Obesidad																
No	Ref.						Ref.			Ref.			Ref.			
Si	1.87	1.33 – 2.62	<0.001				1.81	1.24 – 2.62	0.002	1.81	1.25 – 2.62	0.002	1.72	1.18 – 2.50	0.005	

Comorbilidades pulmonares																
No	Ref.							Ref.			Ref.			Ref.		
Si	1.54	0.74 – 3.20	0.251					1.39	0.67 – 2.91	0.376	1.46	0.70 – 3.07	0.315	0.97	0.37 - 2.51	0.948
Comorbilidades inmunológicas																
No	Ref.										Ref.			Ref.		
Si	1.06	0.53 – 2.11	0.872								1.06	0.58 – 1.91	0.859	1.08	0.58 – 1.98	0.823
Comorbilidades oncológicas																
No	Ref.										Ref.			Ref.		
Si	1.06	0.66 – 1.68	0.821								1.28	0.79 – 2.07	0.859	0.99	0.41 – 2.39	0.978
Comorbilidades cardiológicas																
No	Ref.													Ref.		
Si	2.60	2.21 – 3.07	<0.001											3.19	1.88 – 5.41	<0.001
Comorbilidades neurológicas																
No	Ref.													Ref.		
Si	1.32	0.88 – 1.96	0.175											1.29	0.85 – 1.95	0.233
Asma																
No	Ref.				Ref.			Ref.			Ref.			Ref.		
Si	2.12	1.58 – 2.84	<0.001	1.95	1.41 – 2.68	<0.001	2.11	1.54 – 2.90	<0.001	2.17	1.55 – 3.03	<0.001	2.24	1.63 – 3.09	<0.001	

RR: Razón de riesgos; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%.

Modelo 1: Ajustado por sexo, edad, lugar de residencia y dos o más comorbilidades.

Modelo 2: Ajustado por sexo, edad, lugar de residencia, otras comorbilidades pulmonares y obesidad.

Modelo 3: Ajustado por sexo, edad, lugar de residencia, otras comorbilidades pulmonares, inmunológicas, oncológicas y obesidad.

Modelo 4: Ajustado por sexo, edad, lugar de residencia, otras comorbilidades pulmonares, inmunológicas, oncológicas, cardiológicas, neurológicas y obesidad.

IV. DISCUSIÓN

En nuestro estudio de 233 pacientes pediátricos de 4-14 años hospitalizados por COVID-19, encontramos que el 10.3% (IC95%: 6.7% a 14.9%) eran asmáticos (n=24), de los cuales el 75% desarrollo gravedad por COVID-19 (n=18/24). Después de realizar el ajuste por los confusores, la obesidad (aRR: 1.72, IC95%: 1.18 a 2.50), presentar cardiopatías congénitas (aRR: 3.19, IC95%: 1.88 a 5.41), tener dos o más comorbilidades (aRR: 1.70, IC95%: 1.23 a 2.35) y el asma (aRR: 2.24, IC95%: 1.63 a 3.09) estuvieron asociados con la gravedad por COVID-19.

A inicios de la pandemia, los pacientes pediátricos con COVID-19 cursaron con una enfermedad leve.(1) Sin embargo, a medida que la pandemia avanzaba, se incrementaron los casos y complicaciones por la COVID-19.(1) Por ello, se realizaron estudios que evaluaron los factores asociados a la gravedad por COVID-19 como ser menores a 1 año, comorbilidades como enfermedad cardiaca congénita, obesidad, diabetes, enfermedades neurológicas y asma.(17, 27-31)

En la literatura, estudios previos reportaron que el asma podría tener resultados diversos en la gravedad por COVID-19. El asma como un factor de riesgo debido a que los corticosteroides inhalados podrían promover la replicación viral, retrasarían la eliminación viral y provocarían inmunosupresión local.(12) Corne et al.(32) reportaron que los pacientes con asma desarrollaban resultados más severos (infecciones del tracto respiratorio inferior más frecuentes con síntomas más graves y duraderos). Esto podría deberse a que la respuesta inmunitaria innata es deficiente en los pacientes asmáticos al presentar una respuesta subóptima del interferón (IFN)- α , IFN- β e IFN- λ . (32-35)

Por otro lado, algunos estudios reportaron al asma como un factor protector de la COVID-19 debido a que los pacientes con esta condición (atópicos) tienen una menor expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2.(13) Además, los corticoides inhalados pueden suprimir la replicación del virus, reducir la expresión de las citocinas y de la transmembrana proteasa serina (TMPRSS2). (36-38)

Entre los primeros estudios en la población pediátrica (descriptivos) reportaron al asma como una comorbilidad muy frecuente en comparación con otras comorbilidades (11 a 30% aproximadamente) entre los pacientes que presentaban alguna complicación por la COVID-19 (admisión a hospitalización, ingreso a la UCI o mortalidad). (39, 40) Estudios analíticos posteriores encontraron resultados contradictorios sobre el rol del asma en la gravedad de la COVID-19.

En nuestro estudio encontramos que los pacientes con asma tuvieron mayor riesgo de desarrollar enfermedad grave por la COVID-19 (aRR: 2.24, IC95%: 1.63 a 3.09). Esto es similar a lo reportado por Götzinger et al.(31), quienes realizaron una cohorte multicéntrica en Europa (25 países) y reportaron la enfermedad pulmonar crónica (16 pacientes con asma y 6 con displasia broncopulmonar) se asoció con una mayor posibilidad de ingreso a la unidad de cuidados intensivos (OR: 3.1; IC95%: 1.2 a 8.2). Además, Antoon et al.(20) realizaron una cohorte retrospectiva en 45 hospitales terciarios en Estados Unidos y encontraron que los pacientes con asma tenían mayor posibilidad de hospitalizarse (OR: 1.41; IC95%: 1.26 a 1.59). Sin embargo, el asma no se asoció con gravedad de la COVID-19 en la hospitalización (OR: 0.93; IC95%: 0.76 a 1.14). De forma similar, Graff et al.(17) realizaron una cohorte retrospectiva en el Hospital Colorado (Estados Unidos) en la que reportaron que los pacientes con asma tenían mayor riesgo de hospitalización

(OR: 2.17; IC95%: 1.1 a 4.5) y necesidad de ventilación mecánica (OR: 3.1; IC95%: 1.4 a 6.9). Estos estudios se realizaron también en pacientes hospitalizados y con ajuste por confusores como sexo, edad, etnicidad y comorbilidades (cardiológicas, neuromuscular, obesidad/diabetes tipo 2, inmunológicos y pulmonares).

Sin embargo, Choi et al.(18) realizaron una revisión sistemática y no encontraron asociación entre el asma y la gravedad por COVID-19 (RR: 1.08; IC 95%: 0.98 – 1.20) (metaanálisis de 7 estudios observacionales). Nachegea et al.(41) realizaron un estudio de cohorte retrospectiva de 25 hospitales en África en pacientes menores a 19 años y reportaron que el asma no se asoció con la gravedad por la COVID-19 (OR: 3.84; IC95%: 0.81 a 18.06) (soporte respiratorio o ingreso a la unidad de cuidados intensivos o muerte). Además, Blake Martin et al.(42) realizaron una cohorte prospectiva de Estados Unidos y reportaron que el asma no estuvo asociada con la gravedad por COVID-19 (necesidad de ventilación mecánica invasiva, soporte vasopresor-inotrópico, uso de la oxigenación por membrana extracorpórea o muerte). Además, Beken et al.(21) realizaron un estudio prospectivo en Turquía y encontraron que el asma no se asoció con la admisión hospitalario (OR: 0.41; IC95% 0.10 –1.17). Estos resultados diferentes al nuestro se pueden deber a que en los estudios no solo se incluyeron pacientes hospitalizados sino también no hospitalizados. Esto conduciría a una disminución del riesgo al haber casos más leves en los pacientes pediátricos. Además, en estos estudios los pacientes tenían entre 0 a 21 años lo que conduciría a una subestimación de los resultados ya que los pacientes adultos jóvenes podrían tener menor riesgo de desarrollar enfermedad grave y son los que tienen mayor prevalencia de asma. Por otro lado, existe una

gran fuente de heterogeneidad entre los estudios debido a la gran variabilidad en la definición de los criterios de severidad y el ajuste por diversos confusores.

Otros estudios reportaron la asociación de asma con gravedad por COVID-19 según grupos de edades, Kompaniyets L et al.(27) realizaron un estudio transversal de pacientes pediátricos de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos. Ellos encontraron que el asma no se asoció con gravedad por la COVID-19 en los pacientes menores de 1 año (OR: 1.39; IC95%: 0.88 a 2.19), entre 2 a 5 años (OR: 1.04; IC95%: 0.73 a 1.50) y entre 6 a 11 años (OR: 0.97; IC95%: 0.77 a 1.22). Sin embargo, los pacientes pediátricos entre 12 a 18 años con asma tuvieron mayor posibilidad de desarrollar enfermedad grave por COVID-19 (OR: 1.17; IC95%: 1.02 a 1.33). De forma similar, en nuestro estudio el asma no se asoció con la gravedad por COVID-19 en los pacientes de 6 a 11 y de 12 a 14 años. Nosotros excluimos a los menores de 4 años debido a que el diagnóstico de asma no se puede establecer con seguridad.

En Latinoamérica, se han desarrollado algunos estudios que han explorado los factores de riesgo para gravedad por COVID-19 y han encontrado que el asma ha tenido resultados contradictorios. Soares et al.(43) realizaron un estudio en Brasil y encontraron que el asma es un factor protector de la mortalidad en niños y adolescentes (OR: 0.32; IC95%: 0.17 a 0.58). Por otro lado, Gentile et al.(44) realizaron un estudio transversal multicéntrico en Argentina y encontraron que el asma estuvo asociado con la gravedad por la COVID-19 (OR: 5.7; IC95%: 3.3 a 9.7). A nuestro conocimiento, en Latinoamérica no se han encontrado estudios que estimaran la relación directa entre asma y gravedad por COVID-19.

Estos resultados contradictorios se pueden deber a diversas razones como la variabilidad en la definición de gravedad de la COVID-19 (definidos como la admisión en la hospitalización, necesidad de soporte respiratorio, ingreso a la unidad de cuidados intensivos y mortalidad). Además, las diversas prevalencias de asma por poblaciones pueden afectar a los estimados reportados, en algunos de los estudios no se realizó un cálculo del tamaño muestral o una evaluación de la potencia estadística para determinar si con la muestra que tenían se podía realizar alguna estimación que sea válida para la asociación de asma y gravedad por COVID-19. Además, hubo variabilidad en relación con los diseños de los estudios (transversales, cohortes) y el ajuste por diversos confusores fue variable.

En nuestro estudio realizamos diversos modelos en los que se ajustaron por diferentes variables como las comorbilidades como las oncológicas, inmunológicas, otras enfermedades pulmonares a excepción del asma, cardíacas congénitas, neurológicas y la obesidad.(17, 27-31) Esto se realizó debido a que estas variables según la evidencia se asociaban de forma independiente con mayor severidad por la COVID-19 y lo que se deseaba era controlar la posible confusión del efecto de estas covariables en la asociación principal de asma y gravedad por COVID-19.

Por otro lado, encontramos que la obesidad estuvo asociada con la gravedad por COVID-19. La obesidad se ha considerado como uno de los factores de riesgo más relevantes para la gravedad de la COVID-19 en los adultos. Sin embargo, la evidencia en pacientes pediátricos es escasa y no concluyente. Entre las posibles razones de la discrepancia en los resultados puede ser por la presencia de otras comorbilidades o factores socioeconómicos o conductuales que pueden estar relacionados con la gravedad por COVID-19 y que no se consideraron en el ajuste

como variables confusoras. En nuestro estudio, la variable obesidad estuvo limitada por su medición ya que durante la pandemia los pacientes pediátricos no eran pesados y tallados, los médicos realizaban una ectoscopia general para determinar si el paciente tenía obesidad o en algunos casos se registraba la obesidad según su diagnóstico actual en las historias clínicas.

En relación con los síntomas, en nuestro estudio encontramos que los síntomas más frecuentes fueron la fiebre (54.9%), los vómitos (36.5%), la tos (31.8%) y el dolor abdominal (32.6%). De forma similar, Gentile et al.(44) en Argentina reportaron que los síntomas más frecuentes fueron fiebre (69.4%), tos (35.9%), rinorrea (20.7%), odinofagia (20.5%) y síntomas gastrointestinales (18.8%). Por otro lado, Soares et al.(43) realizaron un estudio transversal en Brasil y reportaron que los síntomas más frecuentes en los niños y adolescentes con COVID-19 fueron: la fiebre (73.9%), tos (66.3%), disnea (58.9%) y distrés respiratorio (56.9%). Si bien se reportaron sintomatologías diversas, la mayor frecuencia de síntomas fueron respiratorios y luego fueron síntomas gastrointestinales.

Por otro lado, en nuestro estudio encontramos que la prevalencia de asma en los pacientes pediátricos con COVID-19 era de 10.3%. Otros estudios en Latinoamérica como el de Soares et al.(43) (Brasil) encontraron que el 8.04% (n=550/6843) de los pacientes hospitalizados por COVID-19 tenía asma. Además, Gentile et al.(44) (Argentina) encontraron que el 6.5% (n=174/2690) de los pacientes hospitalizados por COVID-19 tenía asma. De forma similar, en estudios en Europa(45, 46), la prevalencia de asma en pacientes pediátricos con COVID-19 fue del 6 a 7%. Estas menores prevalencias de asma a comparación de nuestro estudio se pueden deber a que en estos estudios(45, 46) incluyeron a pacientes con

mayores rangos de edad (0 a 21 años). Además, los padres de los pacientes pediátricos con enfermedades pulmonares crónicas suelen ser más cuidadosos para el distanciamiento físico y otras medidas de bioseguridad que eviten que acuda a los hospitales en los casos de COVID-19 leves. (14)

En Estados Unidos(17, 27, 39, 47, 48), la prevalencia de asma en pacientes pediátricos con COVID-19 estuvo entre el 15% al 24%. Esto se podría deber a que incluyeron a pacientes menores de 4 años lo que pudo conllevar a un sobrediagnóstico de asma. Además, otra posible explicación de estas variaciones en la frecuencia de asma en pacientes con COVID-19 entre los países es que, al ser la mayoría realizado en pacientes hospitalizados, los criterios de hospitalización son variables y dependen del criterio del médico tratante u sistemas de salud.

En relación con la comparabilidad de los grupos, los pacientes con asma y sin asma presentaron características demográficas, clínicas y laboratoriales similares a excepción de la presencia de algunos síntomas (tos, congestión nasal y disnea) y la presencia de dos o más comorbilidades. Sin embargo, la diferencia en síntomas como tos, congestión nasal y disnea eran esperables que puedan ser más frecuentes en pacientes con asma. En relación con tener dos o más comorbilidades, esta mayor frecuencia en los pacientes asmáticos se pudo deber a que esta variable fue compuesta de todas las comorbilidades ya que no se evidenció diferencia entre cada comorbilidad entre los pacientes con asma y sin asma.

Entre las fortalezas de nuestro estudio, a nuestro conocimiento, este es el primer estudio analítico que permite evaluar si el asma es un factor de riesgo de la gravedad por COVID-19. Además, este estudio se desarrolló en el hospital más grande del Perú. Durante la pandemia, el HNERM fue el principal centro de referencia a nivel

nacional en la atención de pacientes pediátricos con COVID-19.(49) Además, este estudio de investigación se realizó antes del inicio de la vacunación contra la COVID-19 en los pacientes pediátricos.

Este estudio de investigación presenta algunas limitaciones, al ser un estudio observacional encontramos varias limitaciones que son inherentes al diseño como la confusión residual. Primero, existen confusores que no se han podido ajustar debido a que no son datos que se han podido recolectar a causa de la pandemia por COVID-19 o porque no son variables consideradas a evaluar en un contexto de atención habitual hospitalaria del paciente pediátrico. Entre estas variables tenemos el nivel socioeconómico. Además, al usar datos de rutina la calidad del registro no es la misma que los datos recolectados de manera sistemática para investigación. Por ejemplo, no se pudo registrar sistemáticamente la anemia debido a que no fue un registro de rutina que se consideró durante la pandemia. De forma similar, el consumo de antiinflamatorios no esteroideos no se registró de forma sistemática y estos fármacos podrían relacionarse con cuadros más severos de asma, aunque la evidencia sobre esta relación en niños no es concluyente.(50) De igual manera, la obesidad a inicios de la pandemia se evaluó mediante una ectoscopia general y no por el índice de masa corporal lo que pudo conducir a un subreporte de los casos. Segundo, la frecuencia del desenlace y de la exposición es baja por lo que no se pudo realizar una evaluación según la gravedad y control del asma en los pacientes pediátricos. Tercero, la presencia de la gravedad o las complicaciones de los pacientes pediátricos no se podría atribuir de forma directa a la infección por COVID-19 sino que podría ser ocasionado también por el asma. Sin embargo, la atribución etiológica de la gravedad ya sea por asma o por COVID-19, no sería

indispensable para el manejo clínico, ya que es la combinación de ambas enfermedades lo que genera la gravedad y lo que el médico debe considerar es realizar un seguimiento y monitoreo constante de los pacientes pediátricos con COVID-19 y asma. Por otro lado, estudios previos han reportado que los pacientes asmáticos durante la pandemia mejoraron su adherencia al tratamiento lo que pudo conducir a un mejor control del asma. Papadopoulos NG et al.(51), reportó que durante la pandemia por COVID-19 los pacientes asmáticos aumentaron su adherencia al tratamiento. Cuarto, en este análisis nos limitamos a identificar las comorbilidades crónicas lo que hizo que omitiéramos las comorbilidades agudas que podían haber contribuido en la gravedad por COVID-19. Quinto, el diagnóstico de asma en algunos pacientes se realizó mediante pregunta directa a los familiares. Sin embargo, cuando fue posible el médico recolectada información sobre los síntomas y el tipo de medicación que recibía el paciente pediátrico para el diagnóstico de asma. Eijkemans M et al. (52) (Países Bajos) reportó un acuerdo bueno entre el autoreporte de asma por los padres con preguntas sobre síntomas y uso de medicamentos y el diagnóstico de asma por médico. Además, se revisó que este diagnóstico de asma sea consistente en el tiempo que los pacientes habían sido atendidos en EsSalud, lo cual fue verificado en las historias clínicas electrónicas. Sexto, el diagnóstico de COVID-19 mediante pruebas serológicas pudo conllevar a falsos negativos debido a que la mayoría de los pacientes seroconvierten a las 2 semanas luego del inicio de los síntomas.

Este estudio analiza el asma como un factor de riesgo para la gravedad de COVID-19 en el Perú y permite contrastarla con otros estudios.

V. CONCLUSIONES

- Los pacientes pediátricos hospitalizados con asma tuvieron mayor riesgo de desarrollar un cuadro de gravedad por la COVID-19.
- Los pacientes pediátricos hospitalizados con obesidad, comorbilidad cardiológica congénitas y tener dos o más comorbilidades tuvieron mayor riesgo de desarrollar un cuadro de gravedad por la COVID-19.
- Los varones en comparación a las mujeres y los que tenían entre 6 a 11 años en comparación a los que tenían de 4 a 5 años o de 12 a 14 años tuvieron una mayor frecuencia de asma. Los síntomas más frecuentes fueron los síntomas respiratorios seguidos de los gastrointestinales. Las comorbilidades más frecuentes fueron las neurológicas seguido del asma y obesidad.
- En la población pediátrica que ingresó a la unidad de cuidados intensivos, necesitó de ventilación mecánica y falleció, fueron en su mayoría varones, con una edad de 6 a 11 años y con comorbilidades neurológicas, oncológicas y obesidad.
- El asma se asoció con el ingreso a la unidad de cuidados intensivos y con la necesidad de ventilación mecánica; y la obesidad y las comorbilidades oncológicas se asociaron con la mortalidad.

VI. RECOMENDACIONES

- Se recomienda que los tomadores de decisiones que elaboren y diseñen estrategias para prevenir y controlar las enfermedades respiratorias crónicas como el asma puedan considerar como evidencia los resultados reportados por este estudio para establecer un plan de acción integrado en la atención de los pacientes pediátricos con esta condición y COVID-19.
- Se recomienda que se realicen estudios en nuestro contexto considerando las limitaciones que hemos tenido. Entre ellas la ausencia de algunas variables que no se pudieron recolectar de forma sistemática como el nivel socioeconómico, la obesidad y la anemia que resultan relevantes en nuestro contexto peruano por su alta prevalencia en la población infantil.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Children and COVID-19: State-Level Data Report [Internet]. [cited 2023 May 29]. Available from: <https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report/>.
2. Badal Sujana, Thapa Bajgain Kalpana, Badal Sujeena, Thapa Rama, Bishnu B., Bajgain M.J.S. Prevalence, clinical characteristics, and outcomes of pediatric COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol*. 2021;135
3. Preston L.E., Chevinsky J.R., Kompaniyets L., Lavery A.M., Kimball A., Boehmer T.K., et al. Characteristics and disease severity of US children and adolescents diagnosed with COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2021;4(4):16–19.
4. Kim L., Whitaker M., O'Halloran A., Kambhampati A., Chai S.J., Reingold A., et al. Hospitalization rates and characteristics of children aged <18 Years hospitalized with laboratory-confirmed COVID-19 - COVID-NET, 14 States, March 1-July 25, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Aug;69(32):1081–1088.
5. Alsohime F, Temsah MH, Al-Nemri AM, Somily AM, Al-Subaie S. COVID-19 infection prevalence in pediatric population: Etiology, clinical presentation, and outcome. *J Infect Public Health*. 2020 Dec;13(12):1791-1796. doi: 10.1016/j.jiph.2020.10.008.
6. CDC MMRW . Hospitalization Rates and Characteristics of Children Aged<18 Years Hospitalized with Laboratory-Confirmed COVID-19 — COVID-NET, 14 States, March 1–July 25; 2020. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6932e3.htm?s>.

7. Serebrisky D, Wiznia A. Pediatric Asthma: A Global Epidemic. *Ann Glob Health*. 2019 Jan 22;85(1):6. doi: 10.5334/aogh.2416.
8. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet*. 1998 Apr 25;351(9111):1225-32.
9. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, Mitchell EA, Pearce N, Sibbald B, Stewart AW, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J*. 1995 Mar;8(3):483-91. doi: 10.1183/09031936.95.08030483.
10. Oreskovic NM, Kinane TB, Aryee E, Kuhlthau KA, Perrin JM. The Unexpected Risks of COVID-19 on Asthma Control in Children. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2020;8(8):2489-91.
11. Abrams EM, Sinha I, Fernandes RM, Hawcutt DB. Pediatric asthma and COVID-19: The known, the unknown, and the controversial. *Pediatric pulmonology*. 2020;55(12):3573-8.
12. Chatziparasidis G, Kantar A. COVID-19 in Children with Asthma. *Lung*. 2021 Feb;199(1):7-12. doi: 10.1007/s00408-021-00419-9.
13. Izquierdo JL, Almonacid C, González Y, Del Rio-Bermudez C, Ancochea J, Cárdenas R, Lumbreras S, Soriano JB. The impact of COVID-19 on patients with asthma. *Eur Respir J*. 2021 Mar 4;57(3):2003142. doi: 10.1183/13993003.03142-2020.
14. Castro-Rodriguez JA, Forno E. Asthma and COVID-19 in children: A systematic review and call for data. *Pediatric pulmonology*. 2020;55(9):2412-8.

15. 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.
16. Parri N, Lenge M, Buonsenso D; Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. *N Engl J Med.* 2020 Jul 9;383(2):187-190. doi: 10.1056/NEJMc2007617.
17. Graff K, Smith C, Silveira L, Jung S, Curran-Hays S, Jarjour J, et al. Risk Factors for Severe COVID-19 in Children. *The Pediatric infectious disease journal.* 2021;40(4):e137-e45.
18. Choi JH, Choi SH, Yun KW. Risk Factors for Severe COVID-19 in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Korean medical science.* 2022;37(5):e35.
19. Mongkonsritragoon W, Prueksapraoprong C, Kewcharoen J, Tokavanich N, Prasitlunkum N, Huang J, et al. Prevalence and risk associated with asthma in children hospitalized with SARS-CoV-2: a meta-analysis and systematic review. *The journal of allergy and clinical immunology In practice.* 2022;10(5):1382-4.e1.
20. Antoon JW, Grijalva CG, Thurm C, Richardson T, Spaulding AB, Teufel RJ, 2nd, et al. Factors Associated With COVID-19 Disease Severity in US Children and Adolescents. *Journal of hospital medicine.* 2021;16(10):603-10.
21. Beken B, Ozturk GK, Aygun FD, Aydogmus C, Akar HH. Asthma and allergic diseases are not risk factors for hospitalization in children with coronavirus disease 2019. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021 May;126(5):569-575. doi: 10.1016/j.anai.2021.01.018.

22. Chao JY, Sugarman A, Kimura A, Flamer S, Jing TT, Fernandes DM, et al. Factors Associated With Hospitalization in Children and Adolescents With SARS-CoV-2 Infection. *Clinical pediatrics*. 2022;61(2):159-67.
23. Ministerio de Salud. Instituto Nacional de Salud del Niño-San Borja. Guía Técnica para el diagnóstico y tratamiento de COVID-19 en pediatría. Disponible en: <https://www.insnsb.gob.pe/docs-web/Covid/RD073.pdf>.
24. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de COVID-19 en Pediatría: Guía en Versión Extensa. Versión 1, Enero 2022. Lima: EsSalud; 2022.
25. Ministerio de Salud del Perú. Guía de Práctica Clínica para niños menores de 5 años. 2008. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/3347.pdf>.
26. WMA - The World Medical Association-Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. [cited 2023 Apr 5]. Available from: <https://www.wma.net/es/polices-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>.
27. Kompaniyets L, Agathis NT, Nelson JM, Preston LE, Ko JY, Belay B, et al. Underlying Medical Conditions Associated With Severe COVID-19 Illness Among Children. *JAMA network open*. 2021;4(6):e2111182.
28. Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, Riggs BJ, Ross CE, McKiernan CA, Heidemann SM, Kleinman LC, Sen AI, Hall MW, Priestley MA, McGuire JK, Boukas K, Sharron MP, Burns JP; International COVID-19 PICU Collaborative. Characteristics and Outcomes of Children With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care

Units. JAMA Pediatr. 2020 Sep 1;174(9):868-873. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1948.

29. Alsaied T, Aboulhosn JA, Cotts TB, Daniels CJ, Etheridge SP, Feltes TF, Gurvitz MZ, Lewin MB, Oster ME, Saidi A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic Implications in Pediatric and Adult Congenital Heart Disease. J Am Heart Assoc. 2020 Jun 16;9(12):e017224. doi: 10.1161/JAHA.120.017224.

30. 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.

31. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, Lanasa M, Lancelli L, Calò Carducci FI, Gabrovská N, Velizarova S, Prunk P, Osterman V, Krivec U, Lo Vecchio A, Shingadia D, Soriano-Arandes A, Melendo S, Lanari M, Pierantoni L, Wagner N, L'Huillier AG, Heining U, Ritz N, Bandi S, Krajcar N, Roglić S, Santos M, Christiaens C, Creuven M, Buonsenso D, Welch SB, Bogyi M, Brinkmann F, Tebruegge M; ptbnet COVID-19 Study Group. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. Lancet Child Adolesc Health. 2020 Sep;4(9):653-661. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30177-2.

32. Corne JM, Marshall C, Smith S, Schreiber J, Sanderson G, Holgate ST, et al. Frequency, severity, and duration of rhinovirus infections in asthmatic and non-asthmatic individuals: a longitudinal cohort study. Lancet. 2002;359(9309):831–834. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07953-9.

33. Sykes A, Edwards MR, Macintyre J, del Rosario A, Bakhsoliani E, Trujillo-Torralbo MB, et al. Rhinovirus 16-induced IFN-alpha and IFN-beta are deficient in bronchoalveolar lavage cells in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(6):1506–1514. doi: 10.1016/j.jaci.2012.03.044.
34. Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F, Powell R, Puddicombe S, Laza-Stanca V, et al. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J Exp Med.* 2005;201(6):937–947. doi: 10.1084/jem.20041901.
35. Contoli M, Message SD, Laza-Stanca V, Edwards MR, Wark PA, Bartlett NW, et al. Role of deficient type III interferon-lambda production in asthma exacerbations. *Nat Med.* 2006;12(9):1023–1026. doi: 10.1038/nm1462.
36. Peters MC, Sajuthi S, Deford P, Christenson S, Rios CL, Montgomery MT, Woodruff PG, Mauger DT, Erzurum SC, Johansson MW, Denlinger LC, Jarjour NN, Castro M, Hastie AT, Moore W, Ortega VE, Bleecker ER, Wenzel SE, Israel E, Levy BD, Seibold MA, Fahy JV. COVID-19-related Genes in Sputum Cells in Asthma. Relationship to Demographic Features and Corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Jul 1;202(1):83-90. doi: 10.1164/rccm.202003-0821OC.
37. Jackson DJ, Busse WW, Bacharier LB, Kattan M, O'Connor GT, Wood RA, Visness CM, Durham SR, Larson D, Esnault S, Ober C, Gergen PJ, Becker P, Togias A, Gern JE, Altman MC. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Jul;146(1):203-206.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.009.

38. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2020 Mar;38(1):1-9. doi: 10.12932/AP-200220-0772.
39. Verma S, Lumba R, Dapul HM, Gold-von Simson G, Phoon CK, Lighter JL, et al. Characteristics of Hospitalized Children With SARS-CoV-2 in the New York City Metropolitan Area. *Hospital pediatrics.* 2021;11(1):71-8.
40. McCormick DW, Richardson LC, Young PR, Viens LJ, Gould CV, Kimball A, Pindyck T, Rosenblum HG, Siegel DA, Vu QM, Komatsu K, Venkat H, Openshaw JJ, Kawasaki B, Siniscalchi AJ, Gumke M, Leapley A, Tobin-D'Angelo M, Kauerauf J, Reid H, White K, Ahmed FS, Richardson G, Hand J, Kirkey K, Larson L, Byers P, Garcia A, Ojo M, Zamcheck A, Lash MK, Lee EH, Reilly KH, Wilson E, de Fijter S, Naqvi OH, Harduar-Morano L, Burch AK, Lewis A, Kolsin J, Pont SJ, Barbeau B, Bixler D, Reagan-Steiner S, Koumans EH; Pediatric Mortality Investigation Team. Deaths in Children and Adolescents Associated With COVID-19 and MIS-C in the United States. *Pediatrics.* 2021 Nov;148(5):e2021052273. doi: 10.1542/peds.2021-052273.
41. Nachega JB, Sam-Agudu NA, Machezano RN, Rabie H, van der Zalm MM, Redfern A, Dramowski A, O'Connell N, Pipo MT, Tshilanda MB, Byamungu LN, Masekela R, Jeena PM, Pillay A, Gachuno OW, Kinuthia J, Ishoso DK, Amoako E, Agyare E, Agbeno EK, Martyn-Dickens C, Sylverken J, Enimil A, Jibril AM, Abdullahi AM, Amadi O, Umar UM, Sigwadhi LN, Hermans MP, Otokoye JO, Mbala-Kingebeni P, Muyembe-Tamfum JJ, Zumla A, Sewankambo NK, Aanyu HT, Musoke P, Suleman F, Adejumo P, Noormahomed EV, Deckelbaum RJ, Fowler MG, Tshilolo L, Smith G, Mills EJ, Umar LW, Siedner MJ, Kruger M,

Rosenthal PJ, Mellors JW, Mofenson LM; African Forum for Research and Education in Health (AFREhealth) COVID-19 Research Collaboration on Children and Adolescents. Assessment of Clinical Outcomes Among Children and Adolescents Hospitalized With COVID-19 in 6 Sub-Saharan African Countries. *JAMA Pediatr.* 2022 Mar 1;176(3):e216436. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.6436.

42. Martin B, DeWitt PE, Russell S, Anand A, Bradwell KR, Bremer C, et al. Characteristics, Outcomes, and Severity Risk Factors Associated With SARS-CoV-2 Infection Among Children in the US National COVID Cohort Collaborative. *JAMA network open.* 2022;5(2):e2143151.

43. Soares MCB, Freitas BAC, Toledo LV, Mendes IR, Quintão APC, Souza SM. Hospitalizations and deaths of children and adolescents with Severe Acute Respiratory Infection due to COVID-19 during the epidemiological year of 2020. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2023 Jan 30;65:e11. doi: 10.1590/S1678-9946202365011.

44. Gentile A, Juárez MDV, Romero Bollón L, Cancellara AD, Pasinovich M, Brizuela M, Euliarte C, Ensinck GN, Russ C, Saraceni L, Tapponier G, Villa Nova S, Falaschi A, Garnerio A, Melonari P, Bellone L, Gaiano A, Pebe Florian V, Bogdanowicz E, Areso MS; Red de Pediatría COVID-19. A multicenter study of confirmed COVID-19 cases: preliminary data on 2690 pediatric patients in Argentina during the first year of the pandemic. *Arch Argent Pediatr.* 2022 Apr;120(2):80-88. English, Spanish. doi: 10.5546/aap.2022.eng.80.

45. Swann OV, Holden KA, Turtle L, Pollock L, Fairfield CJ, Drake TM, Seth S, Egan C, Hardwick HE, Halpin S, Girvan M, Donohue C, Pritchard M, Patel LB, Ladhani S, Sigfrid L, Sinha IP, Olliaro PL, Nguyen-Van-Tam JS, Horby PW, Merson L, Carson G, Dunning J, Openshaw PJM, Baillie JK, Harrison EM, Docherty AB, Semple MG; ISARIC4C Investigators. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. *BMJ*. 2020 Aug 27;370:m3249.
46. Ouldali N, Yang DD, Madhi F, Levy M, Gaschignard J, Craiu I, Guiddir T, Schweitzer C, Wiedemann A, Lorrot M, Romain AS, Garraffo A, Haas H, Rouget S, de Pontual L, Aupiais C, Martinot A, Toubiana J, Dupic L, Minodier P, Passard M, Belot A, Levy C, Béchet S, Jung C, Sarakbi M, Ducrocq S, Danekova N, Jhaouat I, Vignaud O, Garrec N, Caron E, Cohen R, Gajdos V, Angoulvant F; investigator group of the PANDOR study. Factors Associated With Severe SARS-CoV-2 Infection. *Pediatrics*. 2021 Mar;147(3):e2020023432. doi: 10.1542/peds.2020-023432.
47. Chao JY, Derespina KR, Herold BC, Goldman DL, Aldrich M, Weingarten J, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized and Critically Ill Children and Adolescents with Coronavirus Disease 2019 at a Tertiary Care Medical Center in New York City. *The Journal of pediatrics*. 2020;223:14-9.e2.
48. Zachariah P, Johnson CL, Halabi KC, et al; Columbia Pediatric COVID-19 Management Group. Epidemiology, clinical features, and disease severity in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a children's hospital in New York City, New York. *JAMA Pediatr*. Published online June 3, 2020. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.2430.

49. Emergencia Pediátrica del hospital Rebagliati de EsSalud brindó 10 mil atenciones médicas durante la pandemia [Internet]. Essalud. [citado 26 de julio de 2022]. Disponible en: <http://noticias.essalud.gob.pe/?inno-noticia=emergencia-pediatrica-del-hospital-rebagliati-de-essalud-brindo-10-mil-atenciones-medicas-durante-la-pandemia>.
50. Body R, Potier K. Best evidence topic report. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and exacerbations of asthma in children. *Emerg Med J*. 2004 Nov;21(6):713-4. doi: 10.1136/emj.2004.019687.
51. Papadopoulos NG, Custovic A, Deschildre A, Mathioudakis AG, Phipatanakul W, Wong G, et al. Impact of COVID-19 on Pediatric Asthma: Practice Adjustments and Disease Burden. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2020;8(8):2592-9.e3.
52. Eijkemans M, Mommers M, Thijs C. Comparison of parent reported physician diagnosed asthma and general practitioner registration. *J Asthma*. 2023 Apr;60(4):673-681. doi: 10.1080/02770903.2022.2087189.

ANEXOS

ANEXO 1. POTENCIA ESTADÍSTICA

Antoon et al.(20)

```
. power twoproportions 0.44 0.19, n1(24) n2(209)

Estimated power for a two-sample proportions test
Pearson's chi-squared test
H0: p2 = p1 versus Ha: p2 != p1

Study parameters:

alpha = 0.0500
N = 233
N1 = 24
N2 = 209
N2/N1 = 8.7083
delta = -0.2500 (difference)
p1 = 0.4400
p2 = 0.1900

Estimated power:

power = 0.7664
```

Beken et al.(21)

```
. power twoproportions 0.05 0.95, n1(24) n2(209)

Estimated power for a two-sample proportions test
Pearson's chi-squared test
H0: p2 = p1 versus Ha: p2 != p1

Study parameters:

alpha = 0.0500
N = 233
N1 = 24
N2 = 209
N2/N1 = 8.7083
delta = 0.9000 (difference)
p1 = 0.0500
p2 = 0.9500

Estimated power:

power = 1.0000
```

Chao JY et al.(22)

```
. power twoproportions 0.21 0.79, n1(24) n2(209)

Estimated power for a two-sample proportions test
Pearson's chi-squared test
H0: p2 = p1 versus Ha: p2 != p1

Study parameters:

alpha = 0.0500
N = 233
N1 = 24
N2 = 209
N2/N1 = 8.7083
delta = 0.5800 (difference)
p1 = 0.2100
p2 = 0.7900

Estimated power:

power = 1.0000
```

ANEXO 2. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Pediatría-COVID-19

Digitador (colocar de esta forma: Nombre_#registro;
ejemplo: Diego_1)

DNI

Sexo del niño

- Varón
 Mujer

Fecha de nacimiento

Edad en años

Edad en meses

Peso (en kg). En caso no se cuente con el peso, indicar "0".

Diagnóstico de ingreso

- Sospechoso
 Confirmado

Resultado de prueba rápida

- Positiva
 Negativa
 No tiene

Resultado positivo de prueba rápida

- IgM
 IgG
 IgM/IgG
 No refieren

Resultado de prueba antigénica

- Positiva
 Negativa
 No tiene

Resultado de prueba molecular

- Positiva
 Negativa
 No tiene

Fecha de ingreso a emergencia

Fecha de ingreso a hospitalización _____

Síntomas de COVID-19

- Fiebre
- Tos
- Rinorrea/congestión nasal
- Dolor de garganta
- Dolor de abdomen
- Diarrea
- Hiporexia
- Alteración de la conciencia
- Convulsiones
- Vómitos
- Exantema
- Hiperemia conjuntival
- Fatiga/cansancio
- Irritabilidad
- Anosmia
- Disgeusia
- Otros

Otros síntomas _____

El paciente tuvo antecedente de COVID-19:

- No
- Sí

En caso haya tenido COVID-19 previamente, ¿el antecedente se diagnosticó hace más de 3 meses?

- No tuvo COVID-19 previamente
- No ocurrió hace más de 3 meses
- Sí ocurrió hace más de 3 meses

¿La causa de hospitalización es quirúrgica?

- No
- Sí

Indique la causa de hospitalización quirúrgica _____

Leucocitos totales (mil/mm³). En caso no se cuente con el valor, indicar "0". _____

Neutrófilos (mil/mm³). En caso no se cuente con el valor, indicar "0". _____

Linfocitos totales (mil/mm³). En caso no se cuente con el valor, indicar "0". _____

Plaquetas (mil/mm³). En caso no se cuente con el valor, indicar "0". _____

PCR (mg/dL). En caso no se cuente con el valor, indicar "0". _____

TGO (U/L). En caso no se cuente con el valor, indicar "0". _____

TGP (U/L). En caso no se cuente con el valor, indicar "0". _____

Dímero D (U/L). En caso no se cuente con el valor, indicar "0".

Ferritina (ng/mL). En caso no se cuente con el valor, indicar "0".

Comorbilidades

- No
 Sí

Comorbilidades cardíacas

- CIA
 CIV
 Hipertensión arterial
 PCA
 Estenosis pulmonar
 Tetralogía de Fallot
 Otros

Otras comorbilidades cardíacas

Comorbilidades hematológicas

- Leucemia linfocítica aguda
 Linfoma
 Hemofilia
 Anemia aplásica
 Síndrome mielodisplásico
 Púrpura trombocitopénica idiopática
 Post transplantado de médula ósea
 Otros

Otras comorbilidades hematológicas

Comorbilidades oncológicas

- Meduloblastoma
 Neuroblastoma
 Hepatoblastoma
 Retinoblastoma
 Tumor de Wilms
 Sarcoma
 Osteosarcoma
 Otros

Otras comorbilidades oncológicas

Comorbilidades pulmonares

- Asma bronquial
 Fibrosis quística
 Laringomalacia
 Tuberculosis pulmonar
 Enfermedad pulmonar crónica
 Otros

Otras comorbilidades pulmonares

-

Comorbilidades inmunológicas	<input type="checkbox"/> Inmunodeficiencia primaria <input type="checkbox"/> Otras
Otras comorbilidades inmunológicas	_____
Comorbilidades neurológicas	<input type="checkbox"/> Parálisis cerebral infantil <input type="checkbox"/> Malformación arteriovenosa <input type="checkbox"/> Secuela neurológica secundaria a varias causas (infecciosa, autoinmune, isquémica-hemorrágica, neoplásica, TEC, post quirúrgica) <input type="checkbox"/> Autismo <input type="checkbox"/> Otras
Otras comorbilidades neurológicas	_____
Comorbilidades renales	<input type="checkbox"/> Enfermedad renal crónica <input type="checkbox"/> Síndrome nefrótico <input type="checkbox"/> Infección de tracto urinario recurrente <input type="checkbox"/> Malformaciones urinarias (por ejemplo: hidronefrosis) <input type="checkbox"/> Post transplantado renal <input type="checkbox"/> Otras
Otras comorbilidades renales	_____
Comorbilidades reumatológicas	<input type="checkbox"/> Lupus <input type="checkbox"/> Artritis reumatoide <input type="checkbox"/> Artritis idiopática juvenil <input type="checkbox"/> Otras
Otras comorbilidades reumatológicas	_____
Comorbilidades endocrinológicas	<input type="checkbox"/> Diabetes mellitus <input type="checkbox"/> Obesidad <input type="checkbox"/> Otras
Otras comorbilidades endocrinológicas	_____
Comorbilidades gastroenterológicas	<input type="checkbox"/> Síndrome de intestino corto <input type="checkbox"/> Post trasplantado hepático <input type="checkbox"/> Atresia de vías biliares <input type="checkbox"/> Otras
Otras comorbilidades gastroenterológicas	_____
Otras comorbilidades	_____
Tuvo falla renal aguda	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No
Tuvo aneurisma coronario	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No

Utilizó vasopresores o vasoactivos	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No
¿Tuvo diagnóstico de Shock?	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No
Utilizó cánula binasal	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No
Utilizó cánula de alto flujo (no incluye post extubación)	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No
Utilizó máscara de reservorio (no incluye post extubación)	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No
Utilizó máscara de venturi (no incluye post extubación)	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No
Ingresó a UCI	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No
Días en UCI	_____
Recibió ventilación mecánica	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No
Días en ventilación mecánica	_____
Condición de egreso de UCI	<input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Muerte
Fecha de alta o muerte en UCI	_____
Desenlace	<input type="radio"/> Muerte <input type="radio"/> Alta
Tipo de muerte	<input type="radio"/> Muerte asociada a COVID-19 <input type="radio"/> Muerte por causa no COVID-19
Fecha de muerte	_____
Fecha de alta de hospitalización	_____
Fecha de alta del Hospital Rebagliatti	_____
Clasificación al momento de la hospitalización en área COVID-19 (según IETSI-GPC)	<input type="radio"/> Asintomático o leve <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Severa

Tratamiento sintomático	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí
Recibió corticoides	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí
Recibió anticoagulantes	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí
Tipo de anticoagulante	<input type="radio"/> Dosis profiláctica: enoxaparina 1 mg/kg/día <input type="radio"/> Dosis terapéutica: enoxaparina 1 mg/kg/dosis cada 12 horas <input type="radio"/> Otro
Otro tipo de tratamiento anticoagulante:	_____
Recibió antibióticos	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí
Otro tipo de tratamiento:	

ANEXO 3. LISTA DE COMORBILIDADES

La lista de comorbilidades inicial para el recojo de la información fue la A, la lista de comorbilidades B solo incluye a las comorbilidades que estuvieron presentes en los pacientes pediátricos hospitalizados por COVID-19.

A. Lista de comorbilidades para recojo de información:

Comorbilidades cardiacas	Comorbilidades hematológicas	Comorbilidades oncológicas	Comorbilidades pulmonares	Comorbilidades inmunológicas
<ul style="list-style-type: none"> ● Comunicación interauricular ● Comunicación interventricular ● Hipertensión arterial ● Conducto arterioso persistente ● Estenosis pulmonar ● Tetralogía de Fallot ● Otras comorbilidades cardiacas. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Hemofilia ● Anemia aplásica ● Púrpura trombocitopénica idiopática ● Post trasplantado de médula ósea ● Otras comorbilidades hematológicas. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Meduloblastoma ● Neuroblastoma ● Hepatoblastoma ● Retinoblastoma ● Tumor de Wilms ● Sarcoma ● Osteosarcoma ● Leucemia linfocítica aguda ● Linfoma ● Síndrome mielodisplásico ● Otras comorbilidades oncológicas. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Asma bronquial ● Fibrosis quística ● Laringomalacia ● Tuberculosis pulmonar ● Enfermedad pulmonar crónica ● Otras comorbilidades pulmonares crónicas. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Inmunodeficiencia primaria ● Lupus ● Artritis reumatoide ● Artritis idiopática juvenil ● Otras comorbilidades inmunológicas.
Comorbilidades neurológicas	Comorbilidades renales		Comorbilidades endocrinológicas	Comorbilidades gastroenterológicas
<ul style="list-style-type: none"> ● Parálisis cerebral infantil ● Malformación arteriovenosa ● Secuela neurológica secundaria a varias causas (infecciosa, autoinmune, isquémica-hemorrágica, neoplásica, TEC, postquirúrgica) ● Autismo ● Otras comorbilidades neurológicas. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Enfermedad renal crónica ● Síndrome nefrótico ● Infección de tracto urinario recurrente ● Malformaciones urinarias (ej: hidronefrosis) ● Post trasplantado renal ● Otras comorbilidades renales. 		<ul style="list-style-type: none"> ● Diabetes mellitus ● Obesidad ● Otras comorbilidades endocrinológicas. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Síndrome de intestino corto ● Post trasplantado hepático ● Atresia de vías biliares ● Otras comorbilidades gastroenterológicas.

B. Lista de comorbilidades final:

Comorbilidades cardiológicas congénitas	Comorbilidades hematológicas	Comorbilidades oncológicas	Comorbilidades pulmonares	Comorbilidades inmunológicas
<ul style="list-style-type: none"> ● Insuficiencia válvula mitral ● Comunicación interauricular ● Estenosis pulmonar ● Insuficiencia válvula aortica. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Hemofilia ● Anemia severa ● Agranulocitosis ● Neutropenia febril ● Complicaciones trombóticas (tromboflebitis). 	<ul style="list-style-type: none"> ● Leucemia linfoblástica aguda ● Meduloblastoma ● Tumor de Wilms ● Tumor maligno del cerebro ● Linfoma de Burkitt ● Tumor cerebral Rosai Dorfman ● Tumor maligno de riñón ● Tumor en cavidad oral. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Asma bronquial ● Fibrosis quística ● Bronquiectasias ● Bronquiolitis obliterante. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Púrpura trombocitopénica idiopática ● Anemia aplásica ● Artritis idiopática juvenil ● Inmunodeficiencia primaria ● Rinitis alérgica.
Comorbilidades neurológicas	Comorbilidades renales	Otros	Obesidad	Comorbilidades gastroenterológicas
<ul style="list-style-type: none"> ● Parálisis cerebral infantil ● Secuela neurológica secundaria a varias causas (infecciosa, autoinmune, isquémica-hemorrágica, neoplásica, TEC, postquirúrgica) ● Epilepsia ● Hemorragia intracefálica ● Hemiplejia ● Retraso mental leve ● Microcefalia. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Enfermedad renal crónica ● Infección tracto urinario recurrente ● Malformaciones urinarias ● Síndrome nefrótico ● Portador de talla vesical. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Anomalías cromosómicas ● Diabetes mellitus. 		<ul style="list-style-type: none"> ● Coledocolitiasis ● Enfermedad ulceropéptica ● Fístula del intestino ● Enfermedad por reflujo gastroesofágico ● Úlcera gástrica ● Hepatitis A ● Pancreatitis aguda severa ● Gastroenteritis aguda ● Falla hepática aguda.