

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE  
MÉDICO Y CIRUJANO

CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON  
ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y SARS-COV-2



MARÍA JOSÉ RAMÍREZ CASTELLANOS

CHIQUMULA, GUATEMALA, SEPTIEMBRE 2022

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE  
MÉDICO Y CIRUJANO

CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON  
ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y SARS-COV-2

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a circular emblem. It features a central shield with various heraldic symbols, including a crown at the top, a cross, and a lion. The shield is flanked by two figures, possibly saints or scholars, holding books. The shield is set against a background of a landscape with mountains and a river. The entire emblem is encircled by a Latin inscription: "S. CAROLUS G. S. CAROLINA ACADEMIA COACTEMALANENSIS".

TRABAJO DE GRADUACIÓN

Sometido a consideración del Honorable Consejo Directivo

Por

MARÍA JOSÉ RAMÍREZ CASTELLANOS

Al conferírsele el título de

MÉDICA Y CIRUJANA

En el grado académico de

LICENCIADA

CHIQUMULA, GUATEMALA, SEPTIEMBRE 2022

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE  
MÉDICO Y CIRUJANO**



**RECTOR  
M.A. WALTER RAMIRO MAZARIEGOS BIOLIS**

**CONSEJO DIRECTIVO**

|                               |                                           |
|-------------------------------|-------------------------------------------|
| Presidente:                   | Lic. Zoot. Merlin Wilfrido Osorio López   |
| Representante de Profesores:  | M.Sc. Mario Roberto Díaz Moscoso          |
| Representante de Profesores:  | M.Sc. Gildardo Guadalupe Arriola Mairén   |
| Representante de Graduados:   | Ing. Agr. Henry Estuardo Velásquez Guzmán |
| Representante de Estudiantes: | A.T. Zoila Lucrecia Argueta Ramos         |
| Representante de Estudiantes: | Br. Juan Carlos Lemus López               |
| Secretaria:                   | Licda. Yessica Azucena Oliva Monroy       |

**AUTORIDADES ACADÉMICAS**

|                         |                                      |
|-------------------------|--------------------------------------|
| Coordinador Académico:  | M.Sc. Carlos Leonel Cerna Ramírez    |
| Coordinador de Carrera: | M.Sc. Ronaldo Armando Retana Albanés |

**ORGANISMO COORDINADOR DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN**

|             |                                       |
|-------------|---------------------------------------|
| Presidente: | Ph.D. Rory René Vides Alonzo          |
| Secretario: | M.Sc. Christian Edwin Sosa Sancé      |
| Vocal:      | M.Sc. Edwin Danilo Mazariegos Albanés |
| Vocal:      | M.Sc. Carlos Iván Arriola Monasterio  |

Chiquimula, Chiquimula 26 de junio de 2022

Señores

Miembros Consejo Directivo

Centro Universitario de Oriente

Universidad San Carlos de Guatemala

Respetables Señores:

En cumplimiento de lo establecido por los estatutos de la Universidad de San Carlos de Guatemala y Centro Universitario de Oriente, presento a consideración de ustedes, el trabajo de graduación titulado **"CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y SARS-COV-2"**.

Como requisito para conferirme al título de Médica y Cirujana en el grado académico de Licenciada.

Atentamente,

**"ID Y ENSEÑAD A TODOS"**

A handwritten signature in black ink, featuring a large, stylized 'M' and 'J' followed by 'R' and 'C'. The signature is written over a horizontal line.

María José Ramírez Castellanos  
Registro Académico 201440112

Chiquimula, Chiquimula de junio de 2022

Señores

Miembros Consejo Directivo

Centro Universitario de Oriente

Universidad San Carlos de Guatemala

Respetables Señores:

Reciba un cordial saludo y éxitos en sus labores diarias, el motivo de la presente es que en atención a la designación efectuada por la comisión de trabajos de graduación para asesorar a la estudiante **María José Ramírez Castellanos** quien se identifica con el número de carne **201440112** en trabajo de graduación titulado **"CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y SARS-COV-2"** me dirijo a ustedes para informarles que he procedido a revisar y orientar a la mencionada sustentante, sobre la realización de su informe final de investigación por lo cual recomiendo la aprobación del mismo para continuar su proceso.

  
Dra. Suscely V. Miguel Espinoza  
MSc. Pediatría  
Colegiada 20.270

Atentamente,



Chiquimula, 28 de junio del 2022  
Ref. MYC-09-2022

**Ing. Agr. Edwin Filiberto Coy Cordón**  
**Director**  
**Centro Universitario de Oriente CUNORI**

Reciba un cordial saludo de la Coordinación Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de Oriente deseándole éxitos y bendiciones en su diaria labor.

Por medio de la presente es para notificarle que la estudiante: **MARÍA JOSÉ RAMÍREZ CASTELLANOS** identificada con el número de carné 201440112, quien ha finalizado la Monografía de Compilación del Trabajo de Graduación denominado **"CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y SARS-COV-2"**, fue asesorada por la Dra. Sussely Vanesa Miguel Espinoza, Colegiado 20,270 quien avala el estudio de manera favorable.

Considerando que el estudio cumple con los requisitos establecidos en el Normativo de Trabajo de Graduación de la Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de Oriente CUNORI, se autoriza su aprobación para ser discutido en el Examen General Público previo a otorgársele el Título de Médica y Cirujana en el grado de Licenciada.

Sin otro particular, atentamente.

**"Id y Enseñad a Todos"**

**Ph.D. Rory René Vides Alonzo**  
**-Presidente del Organismo Coordinador de Trabajos de Graduación-**  
**Carrera de Médico y Cirujano-CUNORI**



UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE  
CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO



Chiquimula 5 de septiembre del 2022  
Ref. MYC-70-2022

**Lic. Zoot. Merlin Osorio**  
**Director**  
**Centro Universitario de Oriente CUNORI**

Reciba un cordial saludo de la Coordinación Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de Oriente deseándole éxitos y bendiciones en su diaria labor.

Por medio de la presente es para notificarle que la estudiante **María José Ramírez Castellanos** identificada con el número de carné 201440112 quien ha finalizado la el informe Final del Trabajo de Graduación denominado **“CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y SARS-COV-2”**, estudio asesorado por Dra. Sussely Vanessa Miguel Espinoza, colegiado 20,270, quien extiende la constancia que avala el estudio de manera favorable.

Considerando que el estudio cumple con los requisitos establecidos en el Normativo de Trabajo de Graduación de la Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de Oriente CUNORI, se autoriza su aprobación para ser discutido en el Examen General Público previo a otorgársele el Título de Médica y Cirujana en el grado de Licenciada.

Sin otro particular, atentamente.

**“Id y Enseñad a Todos”**



**MSc. Ronaldo Armando Retana Albanés**  
**-Coordinador-**  
**Carrera de Médico y Cirujano-CUNORI-**

---

Finca El Zapotillo, zona 5, Chiquimula  
PBX 78730300 – Extensión 1027 Carrera de Médico y Cirujano  
[www.cunori.edu.gt](http://www.cunori.edu.gt)

Cc/ Archivo-mdo.

**D-TG-MyC-086/2022**

EL INFRASCRITO DIRECTOR DEL CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA, POR ESTE MEDIO HACE CONSTAR QUE: Conoció el Trabajo de Graduación que efectuó la estudiante **MARÍA JOSÉ RAMÍREZ CASTELLANOS** titulado **"CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y SARS-COV-2"**, trabajo que cuenta con el aval de el Revisor y Coordinador de Trabajos de Graduación, de la carrera de Médico y Cirujano. Por tanto, la Dirección del CUNORI con base a las facultades que le otorga las Normas y Reglamentos de Legislación Universitaria **AUTORIZA** que el documento sea publicado como **Trabajo de Graduación** a Nivel de Licenciatura, previo a obtener el título de **MÉDICA Y CIRUJANA**.

Se extiende la presente en la ciudad de Chiquimula, a dieciséis de septiembre de dos mil veintidós.

**"ID Y ENSEÑAD A TODOS"**

Lic. Zoot. Merlin Wilfredo Osorio López  
**DIRECTOR**  
**CUNORI - USAC**



c.c. Archivo

MWOL/ars

## **AGRADECIMIENTOS**

**A DIOS  
A MIS PADRES  
A MI HERMANA  
A MI TÍO  
A MIS FAMILIARES  
A MIS AMIGOS  
A MIS CATEDRÁTICOS  
A MIS PADRINOS DE GRADUACIÓN**

### **AL COORDINADOR DE LA CARRERA Y CATEDRÁTICO**

M.Sc. Ronaldo Retana Albanés

### **A LOS REVISORES**

Ph.D. Rory René Vides Alonzo

M.Sc. Christian Edwin Sosa Sancé

M.Sc. Carlos Iván Arriola Monasterio

M.Sc. Edvin Danilo Mazariegos Albanés

### **A MI ASESORA**

M.Sc. Sussely Vanessa Miguel Espinoza

### **A LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA**

**AL CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE**

**AL HOSPITAL REGIONAL DE ZACAPA**

**AL HOSPITAL NACIONAL DE CHIQUIMULA**

## ACTO QUE DEDICO

**A DIOS:** Por darme la vida y bendecirme con mi maravillosa familia, darme la fe, fortaleza y sabiduría que necesitaba en los momentos más difíciles, por guiar cada uno de mis pasos y no dejarme nunca.

**A MIS PADRES:** Jorge Alfonso Ramírez Sagastume y María de los Ángeles Castellanos Valdes. **PAPI:** Gracias por el apoyo incondicional que me has brindando toda la vida, por ser el pilar de mi vida, por hacer de mí una mujer fuerte, decidida, responsable y que siempre piensa en los demás, cada paso que he dado y la mujer en la que me he convertido es gracias a tu ejemplo, aún recuerdo cuando sentados en la cocina dije "Papi, quiero estudiar medicina"; sin titubear y pensarlo dos veces tu respuesta "dele hija mi apoyo lo va tener siempre, usted puede" y así fue, te amo papi, este triunfo es más tuyo que mío. **MAMI:** No tengo palabras que puedan expresar mi eterna gratitud y amor hacia ti, sos mi ángel de la guarda en la tierra, mi chef favorita y doctora de vida, has estado para celebrar mis triunfos y derrotas y nunca has flaqueado, me has enseñado a pelear mis batallas y ganarlas, me enseñaste que la mediocridad no existe y que soy capaz de lograr todo lo que me proponga, agradezco infinitamente tus sacrificios y espero que me alcance la vida para darte un poco de lo mucho que me has dado, has hecho de mí una mujer noble, persuasiva y perseverante, gracias por ser el ejemplo de mujer que quiero llegar a ser y mi mayor inspiración de vida, te amo mami.

**A MI HERMANA:** Adriana Estefanía Ramírez Castellanos: mi pequeña gran mujer, gracias por ser mi compañera de vida, nadie me conoce mejor que vos, gracias por celebrar conmigo mis triunfos y secar mis lágrimas en mis tristezas, sos una bendición en forma de niña canchita y enojada que Dios puso para hacer mejor mi vida, hacerme más fuerte y para ayudarme a afrontar mis mayores miedos, no conozco a una persona más fuerte que vos y una de mis metas de vida es ser tu ejemplo, te amo con todo mi corazón y gracias por que vos y nuestro precioso Toby son mi mayor felicidad.

**A MI TÍO:** Héctor Hugo Ramírez Sagastume, tío: gracias por tu apoyo incondicional en todos los aspectos siempre, tus consejos tan valiosos y tu amor tan puro hacia a mí, por ser mi hermano mayor, mi amigo y mi segundo papá, no recuerdo un día importante de mi vida en el que no estuvieras, y festejar junto a ti este triunfo me hace muy feliz, le doy gracias a Dios por tenerte en vida, te amo tío.

**A MIS ABUELITOS:** Lesbia Rosa Valdez Guzmán, mamita querida, gracias por ser mi aliada en mis primeros años de universidad, por amarme y demostrármelo de tantas maneras, agradezco tanto a Dios por tenerte en mi vida y por ser un pilar para nosotras, te amo y te respeto profundamente, te dedico este pequeño triunfo mami. Edina Rosales y Antonio Duarte: Gracias por su amor y apoyo incondicional siempre, son dos seres de luz que Dios puso en mi camino para darme amor, consentirme y llenarme de felicidad, no imagino mi vida sin ustedes a mi lado y espero que me alcance la vida para devolverles un poco de mucho que me han dado, los amo. Jorge Ramírez Alarcón: Gracias abuelo por su amor y aprecio sincero, por ser un gran ejemplo de hombre y de vida, lo quiero mucho.

**A MIS ÁNGELES:** Alba Judith Sagastume, José Antonio Castellanos y German Castellanos, mis queridos abuelitos y tío, sé que en el cielo están orgullosos de la mujer en que me he convertido y me han guiado siempre, los amo y recuerdo con mucho amor.

**A MIS TÍOS:** José Antonio Castellanos Valdés: gracias por tu amor y cariño sincero, te quiero tanto y me alegra celebrar junto a ti este triunfo. Eva Luz Cabrera: gracias mi adorada tía Eva por su nobleza y amor tan puro y estar siempre en las buenas y malas para mí, es un ejemplo de mujer, la quiero tanto.

**A MIS MEJORES AMIGOS Y PERSONAS ESPECIALES:** Brando: gracias por su amor tan puro y sincero, por estar en las buenas y malas para mí, ser mi confidente y compañero de vida, lo amo con todo mi corazón. Darleny, Luisa, Brenda, Felipe, Nurian, Maleny, Ceci, Manfredo: gracias por ser mis hermanos desde el primer día, por compartir conmigo mi sueño, mis desvelos, triunfos y tristezas, aguantar mis chistes malos y respetar mi burbuja, los amo con todo mi corazón y anhelo que nuestra amistad continúe

siempre, son mis hermanos de vida. Isolina, Ana Lucia Carranza, Gaby Pérez, gracias por su bella amistad y ser mis amigas de corazón, las quiero mucho. Luisa Sánchez y María Celeste Bojórquez: mis cómplices de vida, las amo con todo mi corazón, gracias por ser mis amigas desde que puedo recordar y siempre demostrarme su amistad tan genuina. A los mejores amigos que la vida laboral me dio: Panchin y Leonel, los quiero mucho y son muy especiales para mí.

**A MIS PADRINOS DE GRADUACIÓN:** Dra. Sussely Miguel, Dr. Servio Argueta, Dra. Sabrina Salguero, gracias por sus consejos y apoyo siempre, son ejemplo de vida para mí, los aprecio mucho.

**AL HOSPITAL CENTRO MÉDICO SANTA ARIADNA:** Gracias a Lic. Jullisa Ramos, Dr. Servio Argueta y Lic. Karen Ramos, por abrirme las puertas de su hospital y su cariño sincero, al personal médico, administrativo, técnicos y enfermería por su aprecio y por brindarme un segundo hogar, a todos los llevo en mi corazón.

**AL HOSPITAL REGIONAL DE ZACAPA Y HOSPITAL NACIONAL DE CHIQUIMULA:** Gracias por abrirme sus puertas y brindarme sus recursos para lograr mi formación académica.

# **CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y SARS-CoV-2**

María J. Ramírez Castellanos<sup>1</sup>, M.Sc. Sussely V. Miguel<sup>2</sup>, M.Sc. Ronaldo A. Retana<sup>3</sup>, Ph.D. Rory R. Vides<sup>4</sup>, M.Sc. Carlos I. Arriola<sup>4</sup>, M.Sc. Christian E. Sosa<sup>4</sup>, M.Sc. Edvin Mazariegos<sup>4</sup>.  
Universidad San Carlos de Guatemala, Centro Universitario de Oriente, CUNORI, Finca El Zapotillo, Zona 5, Chiquimula, teléfono 7873-0300 extensión 1027.

## **RESUMEN**

La pandemia actual, provocada por el nuevo coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2) ha provocado en todo el mundo una crisis económica, social y sanitaria nunca antes vista. La gran mayoría de los casos pediátricos son asintomáticos o tienen cuadros leves como rinorrea, tos ligera y en tanto un leve porcentaje fiebre alta, pero cabe resaltar que aproximadamente el 6,7% se desarrollan en cuadros severos caracterizados por el síndrome inflamatorio multisistémico provocado por tos, disnea severa, daño cardiovascular y falla multiorganica lo que eleva la mortalidad hasta 3-4% en los pacientes pediátricos ingresados en UCI, aunque el tracto respiratorio es el objetivo principal del SARS-CoV-2, el virus puede interactuar con el sistema cardiovascular produciendo lesión miocárdica a través de diferentes mecanismos, aumentando la morbilidad en pacientes previamente sanos como en aquellos con condiciones cardiovasculares subyacentes. Por lo tanto, el compromiso cardiovascular está emergiendo como una de las complicaciones más significativas y potencialmente mortales de la infección por SARS-CoV-2 en adultos. Cabe destacar que hasta un 34% de los niños con COVID ingresados en UCIP en Europa presentaban signos de disfunción cardíaca provocando injuria y disfunción cardíaca (31,0%), derrame pericárdico en (23,4%), miocarditis en (17,3%) y dilatación de arterias coronarias o aneurismas en (16,5%) entre otros. Por lo anteriormente evidenciado y en respuesta a la crisis sanitaria mundial, es importante reconocer la afección cardiovascular y entender los mecanismos fisiopatológicos que llevan a su establecimiento a fin de lograr detección temprana y monitoreo continuo, para diseñar las mejores estrategias terapéuticas y lograr disminuir la tasa de mortalidad en pacientes en edad pediátrica.

**Palabras clave:** COVID-19, SARS-CoV-2, lesión miocárdica, enfermedad cardiovascular, pandemia, falla multiorganica, pediatría, miocarditis, arritmias, UCIP.

<sup>1</sup>Investigadora

<sup>2</sup>Asesora de monografía

<sup>3</sup>Coordinador de la Carrera de Médico y Cirujano, CUNORI

<sup>4</sup>Revisores de monografía

# **CHARACTERIZATION OF PEDIATRICS PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES AND SARS-CoV-2**

María J. Ramírez Castellanos<sup>1</sup>, M.Sc. Sussely V. Miguel<sup>2</sup>, M.Sc. Ronaldo A. Retana<sup>3</sup>, Ph.D. Rory R. Vides<sup>4</sup>, M.Sc. Carlos I. Arriola<sup>4</sup>, M.Sc. Christian E. Sosa<sup>4</sup>, M.Sc. Edvin Mazariegos<sup>4</sup>.  
University of San Carlos of Guatemala, Eastern University Center, CUNORI. Zapotillo farm, Zone 5, Chiquimula, Telephone 78730300, Ext. 1027.

## **ABSTRACT**

The current pandemic, caused by the new severe acute respiratory syndrome 2 coronavirus (SARS-CoV-2), has caused an economic, social and health crisis throughout the world never seen before. The vast majority of pediatric cases are asymptomatic or have mild symptoms such as runny nose, slight cough and a slight percentage of high fever, but it should be noted that approximately 6.7% develop severe symptoms characterized by multisystem inflammatory syndrome caused by cough, severe dyspnea, cardiovascular damage and multi-organ failure, which increases mortality to 3-4% in pediatric patients admitted to the ICU, although the respiratory tract is the main target of SARS-CoV-2, the virus can interact with the system cardiovascular disease producing myocardial injury through different mechanisms, increasing morbidity both in previously healthy patients and in those with underlying cardiovascular conditions. Therefore, cardiovascular compromise is emerging as one of the most significant and life-threatening complications of SARS-CoV-2 infection in adults. It should be noted that up to 34% of children with COVID admitted to PICUs in Europe had signs of cardiac dysfunction causing cardiac injury and dysfunction (31.0%), pericardial effusion in (23.4%), myocarditis in (17.3%) and dilation of coronary arteries or aneurysms in (16.5%) among others. Due to the above evidence and in response to the global health crisis, it is important to recognize cardiovascular disease and understand the pathophysiological mechanisms that lead to its establishment in order to achieve early detection and continuous monitoring to design the best therapeutic strategies and reduce the rate of cardiovascular disease. mortality in pediatric patients.

**Key words:** COVID-19, SARS-CoV-2, myocardial injury, cardiovascular disease, pandemic, multiple organ failure, pediatrics, myocarditis, arrhythmias, PICU.

<sup>1</sup>Researcher

<sup>2</sup>Monograph Advisor

<sup>3</sup>Coordinator of the Medical and Surgeon Career, CUNORI

<sup>4</sup>Monograph reviewers

## ÍNDICE GENERAL

| CONTENIDO                                                                                                    | PÁGINA |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| INTRODUCCIÓN                                                                                                 | i      |
| I. JUSTIFICACIÓN                                                                                             | 1      |
| II. OBJETIVOS                                                                                                | 3      |
| a. Objetivo general                                                                                          | 3      |
| b. Objetivos específicos                                                                                     | 3      |
| III. PLAN DE CONTENIDO                                                                                       | 4      |
| Capítulo I: Generalidades de la infección por Virus del síndrome respiratorio agudo<br>severo 2 (SARS-CoV-2) | 4      |
| 1.1 Agente etiológico                                                                                        | 4      |
| 1.2 Estructura viral                                                                                         | 5      |
| 1.3 Replicación de SARS-CoV-2                                                                                | 7      |
| 1.4 Respuesta inflamatoria ocasionada por SARS-CoV-2                                                         | 7      |
| 1.5 Fisiología de ACE2                                                                                       | 9      |
| 1.6 Fisiología de las manifestaciones extrapulmonares de SARS- CoV-2                                         | 10     |
| 1.7 ACE2 y Tormenta de Citoquinas                                                                            | 10     |
| 1.8 Definición de caso Covid-19                                                                              | 11     |
| Capítulo II: Virus del síndrome respiratorio agudo severo 2 en pediatría                                     | 14     |
| 2.1 Características epidemiológicas                                                                          | 15     |
| 2.2 Detección de SARS-CoV-2                                                                                  | 15     |
| 2.3 Período de incubación                                                                                    | 16     |
| 2.4 Manifestaciones clínicas de SARS-CoV-2 en pediatría                                                      | 16     |
| 2.5 Evaluación y enfoque                                                                                     | 19     |
| 2.6 Confirmar infección por SARS-CoV-2                                                                       | 19     |
| 2.7 Identificar diagnósticos competitivos                                                                    | 20     |
| 2.8 Criterios de diagnóstico                                                                                 | 20     |
| 2.9 Pruebas de laboratorio adicionales para estratificar el riesgo y clasificar<br>enfermedades              | 21     |
| 2.10 Tasa de mortalidad por COVID-19                                                                         | 23     |

|      |                                                                                                                         |    |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.11 | Secuelas o complicaciones clínicas de la infección por SARS-CoV-2/ COVID-19 en la edad pediátrica                       | 23 |
|      | Capítulo III: Enfermedad cardiovascular y SARS-Cov-2 en edad pediátrica                                                 | 25 |
| 3.1  | Fisiopatología                                                                                                          | 25 |
| 3.2  | Lesión miocárdica                                                                                                       | 27 |
| 3.3  | Compromiso cardiovascular en niños con COVID-19 pero sin cardiopatía preexistente                                       | 29 |
| 3.4  | Compromiso cardiovascular en niños previamente sanos fuera de PMIS                                                      | 31 |
| 3.5  | Disfunción miocárdica e insuficiencia cardíaca                                                                          | 32 |
| 3.6  | Hipertensión pulmonar secundaria a infección pulmonar primaria o TEP                                                    | 32 |
| 3.7  | Arritmia cardíaca en niños sanos:                                                                                       | 33 |
| 3.8  | Diagnóstico                                                                                                             | 36 |
| 3.9  | COVID-19 en niños con cardiopatía preexistente                                                                          | 40 |
| 3.10 | Descripción general de la carga de las cardiopatías congénitas y la vulnerabilidad                                      | 44 |
| 3.11 | Anomalías anatómicas, hemodinámicas y sistémicas que pueden tener un mayor riesgo                                       | 45 |
| 3.12 | Estado Pro-inflamatorio en cardiopatías congénitas                                                                      | 47 |
|      | Capítulo IV: Abordaje terapéutico de pacientes pediátricos con enfermedades cardiovasculares e infección por SARS-CoV-2 | 48 |
| 4.1  | Tratamiento para pacientes pediátricos con SARS-CoV-2                                                                   | 48 |
| 4.2  | Tromboprofilaxis/anticoagulación                                                                                        | 56 |
| 4.3  | Tratamiento antitrombótico                                                                                              | 58 |
| 4.4  | Efectos cardiovasculares de los medicamentos utilizados para el tratamiento de la COVID-19                              | 60 |
| IV.  | CONCLUSIONES                                                                                                            | 64 |
| V.   | RECOMENDACIONES                                                                                                         | 66 |
| VI.  | REFERENCIAS                                                                                                             | 67 |
| VII. | APÉNDICES                                                                                                               | 72 |

## ÍNDICE DE TABLAS

| <b>Tabla</b> |                                                         | <b>Página</b> |
|--------------|---------------------------------------------------------|---------------|
| 1.           | Etapas de la enfermedad por SARS-CoV-2 en humanos       | 13            |
| 2.           | Características demográficas de los pacientes           | 28            |
| 3.           | Síndrome inflamatorio y complicaciones cardiovasculares | 31            |
| 4.           | Hallazgos cardiacos                                     | 39            |
| 5.           | Efectos cardiovasculares en medicamentos para COVID-19  | 63            |

## LISTADO DE ABREVIATURAS

|                   |                                                                         |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>3CLpro</b>     | Proteasa tipo 3C                                                        |
| <b>AGN1</b>       | Angiotensina 1                                                          |
| <b>ARN</b>        | Ácido Ribonucleico                                                      |
| <b>CDC</b>        | Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades Prevención      |
| <b>CIA</b>        | Comunicación interauricular                                             |
| <b>CIV</b>        | Comunicación interventricular                                           |
| <b>ECA2</b>       | Enzima convertidora de angiotensina 2                                   |
| <b>EP</b>         | Embolia pulmonar                                                        |
| <b>G-CSF</b>      | Factor estimulante de colonias de granulocitos                          |
| <b>GHD</b>        | Cardiopatías genéticas                                                  |
| <b>H2 O2</b>      | Peróxido de hidrógeno                                                   |
| <b>HE</b>         | Hemaglutinina-esterasa                                                  |
| <b>IL</b>         | Interleucina                                                            |
| <b>IRF</b>        | Factores reguladores de Interferón                                      |
| <b>MCD</b>        | Miocardopatía dilatada                                                  |
| <b>MIS-C/PIMS</b> | Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico                         |
| <b>NF-Kb</b>      | Factor nuclear κB                                                       |
| <b>Nsps</b>       | Proteínas no estructurales                                              |
| <b>O2</b>         | Aniones superóxido                                                      |
| <b>OH</b>         | Radicales hidroxilo                                                     |
| <b>OMS</b>        | Organización Mundial de la Salud                                        |
| <b>ORF</b>        | Marcos de lectura abiertos                                              |
| <b>PCR-RT</b>     | Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa           |
| <b>PR</b>         | Insuficiencia pulmonar después de la reparación de tetralogía de Fallot |
| <b>RCPCH</b>      | Royal College of Pediatrics and Child Health                            |
| <b>RE</b>         | Retículo endoplásmico                                                   |
| <b>SARS</b>       | Síndrome respiratorio agudo severo                                      |
| <b>SARS-CoV-2</b> | Coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo                    |
| <b>TdP</b>        | Torsades de pointes                                                     |

|                                 |                                           |
|---------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>TMPRSS2</b>                  | Serina proteasa transmembrana tipo 2      |
| <b>TNF- <math>\alpha</math></b> | Factor de necrosis tumoral $\alpha$       |
| <b>UCIP</b>                     | Unidad De Cuidados Intensivos Pediátricos |

## INTRODUCCIÓN

El nuevo coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV2) es un virus que pertenece a la familia Coronaviridae, subfamilia Coronavirinae. Es causante del síndrome respiratorio agudo severo o también llamado COVID-19 que fue notificado a fines del 2019 como un nuevo betacoronavirus en personas expuestas en un mercado de mariscos en Wuhan, China (Arandía-Guzmán y Antezana-Llaveta 2020).

Los informes durante la fase inicial de la pandemia de COVID-19 indicaron que los niños estaban relativamente libres de manifestaciones graves, con 2 a 6% de los niños presentando enfermedad grave. Sin embargo, desde mediados de abril de 2020, los clústeres han aumentado en cifras de infectados en edad pediátrica. El creciente número de casos notificados condujo a una situación de salud asesoramiento del Royal College of Pediatrics and Child Health (RCPCH), los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades Prevención (CDC), y la Organización Mundial de la Salud (OMS), que identificó los casos graves en edad pediátrica como una condición novedosa llamado síndrome inflamatorio multisistémico en niño, también llamado inflamatorio multisistémico pediátrico que engloba una serie de afecciones multisistémicas entre ellas afecciones cardiovasculares relevantes (Sperotto et al. 2021).

Las manifestaciones clínicas de COVID-19 en niños se superponen con muchas otras infecciones virales pediátricas. Con mayor frecuencia, los niños presentan un estado similar a la gripe leve que puede progresar a un síndrome de dificultad respiratoria aguda potencialmente letal, neumonía fulminante y falla multiorgánica.

Aunque el tracto respiratorio es el objetivo principal del SARS-CoV-2, el virus puede interactuar con el sistema cardiovascular produciendo lesión miocárdica a través de diferentes mecanismos, aumentando tanto morbilidad en pacientes previamente sanos como en aquellos con condiciones cardiovasculares subyacentes. Por lo tanto, el compromiso cardiovascular está emergiendo como una de las complicaciones más

significativas y potencialmente mortales de la infección por SARS-CoV-2, Cabe destacar que hasta un 34% de los niños con COVID ingresados en UCIP en España presentaban signos de disfunción cardíaca. Además, otros informes iniciales sugieren que muchos de estos pacientes tienen disfunción miocárdica y afectación de la arteria coronaria con altos requisitos de admisión en la UCIP, soporte hemodinámico y respiratorio.

Todo lo anterior pone de manifiesto que la afectación cardiovascular podría ser un importante factor de riesgo de COVID-19 grave en niños. Por lo tanto, todos los proveedores de atención médica deben ser conscientes del impacto potencial cardiovascular de COVID-19 en los niños (Rodriguez-Gonzalez et al. 2020).

Los datos emergentes indican que la infección por SARS-CoV-2 es una enfermedad multifocal que implica los sistemas respiratorio, cardiovascular, renal, gastrointestinal y nervioso central (Gerotziafas et al. 2020).

Se ha descubierto que hasta un 6,7% de los casos pueden ser graves, la enfermedad grave generalmente se observa en pacientes menores de 1 año de edad y pacientes que tienen enfermedades subyacentes. Los patrones epidemiológicos y clínicos de COVID-19 y los enfoques de tratamiento en pacientes pediátricos aún no están claros por lo que el principal objetivo es resumir y caracterizar las consideraciones iniciales y las posibles implicaciones cardiovasculares de SARS-CoV-2 en pediatría y pacientes con cardiopatías congénitas previas (Bertoncelli et al. 2020).

## I. JUSTIFICACIÓN

La pandemia actual, provocada por el nuevo coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2) ha provocado en todo el mundo una crisis económica, social y sanitaria nunca antes vista.

La gran mayoría de los casos pediátricos son asintomáticos o tienen cuadros leves como rinorrea, tos ligera y en tanto un leve porcentaje fiebre alta, pero cabe resaltar que aproximadamente el 6,7% se desarrollan en cuadros severos caracterizados por el síndrome inflamatorio multisistémico provocado por tos, disnea severa, daño cardiovascular y falla multiorganica lo que eleva la mortalidad hasta 3-4% en los pacientes pediátricos ingresados en UCIP (Santos et al. 2022).

Por lo que es de vital importancia entender que el COVID-19 va más allá de afectación pulmonar en pediatría, por el contrario el fallo multisistémico que se desencadena en las formas más graves provocando afectación cardíaca planteó la hipótesis de que el daño cardiovascular provocado por SARS-CoV-2 entra a las células miocárdicas simplemente al unirse a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) tipo 2 en su superficie, un segundo posible mecanismo está representado por la hipoxia. La neumonía causada por el SARS-CoV-2 puede alterar los intercambios de gases alveolares con la consiguiente hipoxia, activar el metabolismo anaeróbico causando acidosis metabólica e inducir la producción de radicales libres de oxígeno, destruyendo así la bicapa de fosfolípidos de las membranas de las células miocárdicas (Santos et al. 2022).

En conjunto, todos estos mecanismos pueden causar lesión miocárdica, debido a un desequilibrio sustancial entre la demanda de oxígeno y su disponibilidad. Además, la propia hipoxia puede provocar que los iones de calcio entren en los cardiomiocitos, lo que a su vez es responsable de su apoptosis. Provocando injuria y disfunción cardíaca (31,0%), derrame pericárdico en (23,4%), miocarditis en (17,3%) y dilatación de arterias coronarias o aneurismas en (16,5%) entre otros (Santos et al. 2022).

Por lo anteriormente evidenciado y en respuesta a la crisis sanitaria mundial, es importante reconocer y caracterizar la afección cardiovascular y entender los mecanismos fisiopatológicos que llevan a su establecimiento a fin de lograr detección temprana y monitoreo continuo para diseñar las mejores estrategias terapéuticas y lograr disminuir la tasa de mortalidad en pacientes en edad pediátrica.

Así, dada la relevante situación epidemiológica y el potencial riesgo de complicaciones provocadas por el nuevo coronavirus en este segmento de población, sumado a los interrogantes que aún esperan esclarecimiento, cualquier acción concreta en este ámbito que pretenda sumar conocimiento con un enfoque multidisciplinario es de vital importancia para el mejor manejo de SARS-CoV-2 y afecciones cardiovasculares en edad pediátrica.

## **II. OBJETIVOS**

### **a. Objetivo general**

Caracterizar a los pacientes pediátricos con enfermedad cardiovasculares y SARS-CoV-2 en edad pediátrica.

### **b. Objetivos específicos**

- 1.** Describir los mecanismos que incrementan el desarrollo de enfermedad cardiovascular asociada a SARS-Cov-2 en edad pediátrica.
- 2.** Identificar las principales enfermedades cardiovasculares asociadas a infección por SARS-CoV-2 en edad pediátrica.
- 3.** Determinar los factores de riesgo relacionados con mayor frecuencia a complicaciones cardiovasculares por SARS-CoV-2 en edad pediátrica.
- 4.** Detallar las complicaciones desarrolladas en pacientes pediátricos con infección por SARS-Cov-2 con enfermedad cardiovascular preexistente.

### **III. PLAN DE CONTENIDO**

#### **Capítulo I: Generalidades de la infección por Virus del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2)**

##### **1.1 Agente etiológico**

El virus del síndrome respiratorio agudo severo tipo-2 (SARS-CoV-2), causante de COVID-19, se ubica taxonómicamente en la familia Coronaviridae SARS-CoV-2/COVID-19: Esta familia se subdivide en cuatro géneros: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus. Muchos coronavirus de los cuatro géneros mencionados son causantes de enfermedades en animales domésticos, y por lo tanto son principalmente de interés veterinario. Los coronavirus de importancia médica conocidos hasta hoy son siete, y pertenecen a uno de los dos primeros géneros mencionados (Díaz-Castrillón y Toro-Montoya 2020).

Los coronavirus humanos circulan libremente en la población de todos los continentes, suelen causar enfermedad respiratoria leve. Se estima que producen entre el 10% y el 30% de los casos de resfriado común. Por el contrario, los coronavirus zoonóticos circulan transitoriamente, pero pueden generar grandes epidemias de enfermedad respiratoria grave (Díaz-Castrillón y Toro-Montoya 2020).

El origen de los coronavirus de importancia médica, incluidos los coronavirus humanos, parece ser zoonótico.. En particular, los beta-coronavirus zoonóticos están filogenéticamente relacionados con coronavirus de murciélagos, los cuales podrían haber sido su fuente para el hombre, ya sea directamente o a través de un hospedero intermediario; dicho intermediario para el SARS-CoV fue la civeta, un animal silvestre del grupo de los vivérridos. Aún no es claro cuál pudo haber sido el intermediario para el SARS-CoV-2, o si pasó directamente del murciélago al humano (Díaz-Castrillón y Toro-Montoya 2020).

## 1.2 Estructura viral

Los coronavirus tienen forma esférica o irregular, con un diámetro aproximado de 125 nm. Su genoma está constituido por ARN de cadena sencilla, con polaridad positiva, y con una longitud aproximada de 30.000 ribonucleótidos. Poseen una cápside de simetría helicoidal, constituida por la proteína de nucleocápside. La proteína N es la única presente en la nucleocápside y se une al genoma viral en forma de rosario; se cree que participa en la replicación del material genético viral en la célula y en el empaquetamiento del mismo en las partículas virales (Díaz-Castrillón y Toro-Montoya 2020).

Los coronavirus tienen una envoltura lipídica con tres proteínas ancladas en ella, denominadas E (envoltura), M (membrana) y S (del inglés, spike, o espícula), la cual le da al virión (partícula infecciosa) la apariencia de una corona, y es la proteína que media la unión al receptor y facilita su fusión con la membrana celular (Díaz-Castrillón y Toro-Montoya 2020).

El genoma del virus SARS-CoV-2 codifica 5 proteínas estructurales, las cuales están codificadas dentro del extremo 3' del genoma viral (Arandia-Guzmán y Antezana-Llaveta 2020):

- **Glucoproteína S (espiga):** La glucoproteína S trimérica es una proteína de fusión de clase I y media la unión al receptor del huésped. La glucoproteína S es escindido por una proteasa similar a la furina de la célula huésped en dos polipéptidos separados denominados S1 y S2. S1 constituye el gran dominio de unión al receptor de la proteína S, mientras que S2 forma el tallo de la molécula espiga.
- **Proteína E (envoltura):** La proteína E transmembranal tiene un ectodominio N-terminal y un endodominio C-terminal y tiene actividad de canal iónico. La actividad del canal iónico en la proteína E del SARS-CoV no es necesaria para la

replicación viral, pero sí podría serlo para la patogénesis. Facilita el ensamblaje y la liberación del virus.

- **Proteína M (membrana):** Es la proteína estructural más abundante en el virión. Es una proteína pequeña con tres dominios transmembrana. Se sugirió que la proteína M existe como un dímero en el virión, y puede adoptar dos conformaciones diferentes, lo que le permite promover la curvatura de la membrana y unirse a la nucleocápside. Se cree que esta proteína le otorga la forma al virión.
- **Proteína N (nucleocápside):** Se compone de dos dominios separados, un dominio N-terminal y un dominio C-terminal, ambos capaces de unirse al ARN in vitro, pero cada dominio utiliza diferentes mecanismos para unirse al ARN. La proteína N también está muy fosforilada, y se ha sugerido que la fosforilación desencadena un cambio estructural que mejora la afinidad por el ARN viral versus el no viral. La proteína N se une al genoma viral en una conformación de tipo perlas en una cuerda.
- **Hemaglutinina-esterasa (HE):** Está presente en un subconjunto de betacoronavirus. La proteína actúa como una hemaglutinina, se une a los ácidos siálicos en las glucoproteínas de superficie y contiene actividad acetilesterasa. Se cree que estas actividades mejoran la entrada de células mediadas por la proteína S y la propagación del virus a través de la mucosa. Entre estas cinco proteínas, las más importantes son la proteína N y la proteína S, donde la primera ayuda al virus a desarrollar la cápside y la estructura viral completa de manera apropiada y la última ayuda a la unión del virus a las células del huésped (Arandia-Guzmán y Antezana-Llaveta 2020).

### **1.3 Replicación de SARS-CoV-2**

Una vez que el virus ha ingresado a la célula huésped, este inicia el proceso de replicación; el genoma del virus contiene un gran gen replicasa que dará lugar a proteínas no estructurales (Nsps), seguido de genes estructurales y accesorios. El gen replicasa codifica dos marcos de lectura abiertos (ORF), rep1a y rep1b, que se traducen en dos poliproteínas (pp1a y pp1ab); estos polipéptidos son procesados por dos proteasas virales: la proteasa tipo 3C (3CLpro) y la proteasa tipo papaína.

La escisión produce 15 o 16 Nsps virales que se ensamblan en un gran complejo unido a membrana y exhiben múltiples actividades enzimáticas. El genoma de ARN de cadena positiva se usa como plantilla para producir la cadena negativa. Las enzimas codificadas por el gen replicasa usan el ARN negativo como plantilla para desarrollar segmentos de ARN mensajero (ARNm) superpuestos que se traducen en las proteínas estructurales. Se cree que la fabricación de estas moléculas individuales de ARN podría favorecer sucesos de recombinación entre genomas víricos y diversidad genética.

Durante el proceso de replicación dentro del huésped humano, la proteína N del virus se une al genoma, mientras que la proteína M se asocia con las membranas del retículo endoplásmico (RE). Posteriormente el ARN mensajero y las proteínas de nucleocápside se combinan para formar los viriones. Las partículas virales se dirigen al complejo intermediario retículo endoplásmico - aparato de Golgi y desde este compartimiento las vesículas que contienen los viriones se dirigen a fusionarse con la membrana plasmática, armando así las partículas virales completas que al ser liberadas pasan a infectar nuevas células (Arandia-Guzmán y Antezana-Llaveta 2020).

### **1.4 Respuesta inflamatoria ocasionada por SARS-CoV-2**

En la infección ocasionada por SARS-CoV-1 y diversos virus respiratorios se ha sugerido la presencia de una “tormenta de citoquinas”. En el caso de SARS-CoV-2

también se sugieren mecanismos inflamatorios semejantes que llevan al deterioro clínico de los pacientes. Esta respuesta se define por bajos niveles de interferones tipo I y III yuxtapuestos a quimiocinas elevadas y alta expresión de interleucina 6 (IL-6) (Arandia-Guzmán y Antezana-Llaveta 2020).

Durante la replicación viral, la célula huésped mediada por una familia de receptores de reconocimiento de patrón (PRR) intracelular detecta estructuras de ARN aberrantes que a menudo se forman durante esta replicación; estos receptores oligomerizan y dan lugar a la activación de factores de transcripción posteriores: los factores reguladores de interferón (IRF) y el factor nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B). La activación de estos factores reguladores activa particularmente dos programas antivirales (Arandia-Guzmán y Antezana-Llaveta 2020).

El primero está mediado por la transcripción de los interferones tipo I y III (IFN-I e IFN-III, respectivamente) y la posterior regulación positiva de los genes estimulados por IFN. El segundo implica el reclutamiento y la coordinación de subconjuntos específicos de leucocitos, que se caracteriza por la secreción de quimiocinas. Se ha postulado que la respuesta del huésped al SARS-CoV-2 no puede lanzar una respuesta robusta de IFN-I y III al tiempo que induce altos niveles de quimiocinas necesarias para reclutar células efectoras (Arandia-Guzmán y Antezana-Llaveta 2020).

Las citocinas y las quimiocinas proinflamatorias que se elevaron durante la infección con COVID-19 incluyen el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ), interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), proteína 10 inducida por interferón gamma (IP10), proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1) y las proteínas inflamatorias de macrófagos 1-  $\alpha$  (MIP 1-  $\alpha$ ) (Arandia-Guzmán y Antezana-Llaveta 2020).

## 1.5 Fisiología de ACE2

El eje ACE2/ANG-1-7/Mas es el principal contrarregulador de la fisiopatología del SRA activado, SARS-CoV-2 utiliza el receptor ACE2 para la entrada en la célula huésped y la replicación viral. El SARS-CoV-2 se transmite a través de gotitas respiratorias (>5  $\mu$ m) o transmisión por aerosol. Al principio de la infección, el virus se dirige a la mucosa nasal y oral, las células epiteliales bronquiales y los neumocitos, ya que están enriquecidos con receptores ACE2, los puntos de entrada para facilitar el acceso del SARS-CoV-2 a las vías respiratorias y al cuerpo en general (Pathangey et al. 2020).

En la superficie del virión, la glicoproteína de Spike (proteína S) media el reconocimiento del receptor y la fusión de la membrana en el dominio de peptidasa de ACE2, junto con la serina proteasa transmembrana tipo 2 (TMPRSS2), con una alta afinidad de  $K_d$  15 nM. La entrada viral regula aún más la actividad de la proteasa ADAM17, que regula a la baja la ACE2 al separar el receptor de la superficie celular ("desprendimiento"), lo que desplaza el eje protector ACE2/angiotensina 1-7/Mas hacia el estado de la enfermedad y la acumulación en la angiotensina II (ANG II) (Pathangey et al. 2020).

Estudios recientes muestran que el SARS-CoV-2 se une con mayor afinidad que el SARS-CoV anterior y se une de manera elástica a los receptores ACE2 con una barrera de especies bajas. Además, los estudios actuales sugieren que las variaciones de deriva antigénica en la proteína S que alberga posiblemente se presenten con una mayor afinidad por los sitios de acoplamiento de ACE2. Por ejemplo, las variantes de 614 G se correlacionaron positivamente con las tasas de infectividad y mortalidad, a pesar de la reducción de la afinidad por ACE2 debido a tasas de disociación más rápidas (Pathangey et al. 2020).

La evolución continua de la unión duradera y adaptable del SARS-CoV-2 con los receptores ACE2 podría explicar en parte la transmisibilidad que afecta a la mayoría de las naciones y pacientes de todas las edades (Pathangey et al. 2020).

## **1.6 Fisiología de las manifestaciones extrapulmonares de SARS- CoV-2**

La infección por COVID-19 varía de asintomática a crítica, destaca las fases clave de la progresión de la enfermedad desde la fase presintomática/asintomática hasta la fase tardía/enfermedad grave que involucra toxicidad orgánica directa, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (tormenta de citocinas) y daño endotelial y tromboinflamación ACE2 y toxicidad de órganos. Se cree que el tropismo directo del SARS-CoV-2 sobre los receptores ACE2 en diferentes tejidos, además del parénquima pulmonar, causa lesiones en múltiples órganos (Pathangey et al. 2020).

El mecanismo de propagación sistemática del virus ya sea linfático, hematógeno o de otro tipo, sigue siendo difícil de determinar (Pathangey et al. 2020).

## **1.7 ACE2 y Tormenta de Citoquinas**

Las células huésped se lisan durante la replicación viral rápida y producen directamente citoquinas proinflamatorias como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, INF- $\gamma$ , proteína quimioatrayente de monocitos-1 y TGF- $\beta$ . INF- $\gamma$  e IL-6 son marcadores inflamatorios destacados vinculados a los peores resultados. Específicamente, la vía de señalización de IL-6 eleva los siguientes marcadores inflamatorios séricos: proteína C reactiva (PCR), procalcitonina, velocidad de sedimentación de eritrocitos, dímero D, fibrinógeno, lactato deshidrogenasa, ferritina y marcadores de estrés cardíaco (Pathangey et al. 2020).

Además, el desequilibrio del eje ACE2/ANG-1–7/Mas contribuye a la inflamación sistémica. El INF- $\gamma$  y el SARS-CoV-2 regulan a la baja la ACE2, lo que da como resultado un aumento de la ANG II, lo que provoca vasoconstricción pulmonar, inflamación adicional y daño oxidativo y fibrótico de los órganos, y finalmente avanza hacia el síndrome de dificultad respiratoria aguda. Los estudios han demostrado que la pérdida o regulación negativa de ACE2 perpetúa la lesión pulmonar aguda (ALI); en conjunto, rhACE2 lo mejora (Pathangey et al. 2020).

Por el contrario, Ziegler encontró que INF- $\gamma$  y la influenza aumentaron la ACE2 en el epitelio nasal humano y el tejido pulmonar, lo que sugiere un equilibrio más fino entre la regulación de ACE2 por parte de INF- $\gamma$  y SARS-CoV-2. Una combinación de lisis inducida por virus, trombosis y desregulación de ACE2 abruma la liberación sistémica de citocinas, lo que da como resultado una tormenta de citocinas. Los estudios emergentes revelan una correlación positiva entre la deficiencia de INF tipo I y la gravedad clínica. Los tratamientos en estudio, por ejemplo, dexametasona, interferón- $\gamma$ -2b, interferón  $\gamma$ -1b, tienen como objetivo regular las respuestas hiperinflamatorias (Pathangey et al. 2020).

## **1.8 Definición de caso Covid-19**

Se describe como caso covid-19 los siguientes casos (Mejicanos et al. 2020):

- **Caso sospechoso**

Paciente con infección respiratoria aguda de cualquier nivel de gravedad que incluya fiebre ( $\geq 38$  grados) y al menos uno de los siguientes signos/síntomas: tos, dolor de garganta, dificultad respiratoria. b) Persona con recién anosmia (pérdida de olfato) y ageusia (pérdida de gusto). c) Persona con infección respiratoria aguda moderada o grave y que requiere hospitalización.

- **Caso probable**

Persona fallecida sin muestra adecuada para prueba de SARS-CoV-2: Con síntomas respiratorios y que fue contacto de un caso confirmado. b) En la que la causa básica de muerte registrada en el certificado es COVID-19.

- **Caso confirmado por laboratorio**

Persona con confirmación de laboratorio de infección por SARS-CoV-2, independientemente de los signos y síntomas clínicos.

- **Caso confirmado por nexa epidemiológico**

(Esta definición se aplicará exclusivamente cuando no se disponga de pruebas diagnósticas) Caso sospechoso (que no requiera hospitalización) contacto de un caso confirmado por laboratorio.

- **Caso recuperado**

Para pacientes sintomáticos que cumplen con lo siguiente: a) Haber transcurrido como mínimo 10 días desde el inicio de los síntomas. Y b) Al menos 3 días sin síntomas (sin necesidad de hacer una prueba control).

- Para pacientes asintomáticos: Llevar al menos 10 días desde la toma de la muestra que salió positiva (sin necesidad de hacer prueba control).
- Pacientes vivos confirmados que no tuvieron seguimiento por los servicios de salud y que hayan transcurrido 21 días desde la toma de la muestra.

- **Contacto con caso confirmado**

Persona que tuvo cualquiera de las siguientes exposiciones con el caso confirmado en el periodo comprendido entre 2 días anteriores al inicio de los síntomas (o la toma de muestra para un caso asintomático) y la recuperación del caso:

- Vivir en el mismo hogar o ser un compañero íntimo de un caso confirmado.
- Brindar atención de salud sin EPP adecuado a un caso confirmado en o fuera de un entorno médico.
- Contacto cercano (dentro de 1 metro durante 15 minutos o más) con un caso confirmado.

En la tabla 1 se presentan las etapas de la enfermedad por SARS-CoV-2 en humanos, según Alvarado et al. (2020).

**Tabla 1. Etapas de la enfermedad por SARS-CoV-2 en humanos**

| Tabla 1: Etapas de la enfermedad por SARS-CoV-2 en humanos. |                                                           |                                                                                    |                                                |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Etapa 1                                                     | Etapa 2                                                   | Etapa 3                                                                            | Etapa 4                                        |
| Periodo de incubación<br>Paciente asintomático              | Periodo de contagiosidad<br>Paciente sintomático no grave | Periodo de contagiosidad<br>Paciente sintomático, con deterioro respiratorio grave | Periodo de resolución<br>Paciente asintomático |
| Con o sin virus detectable                                  | Con virus detectable                                      | Con virus detectable con alta carga                                                | Con o sin virus detectable                     |

Fuente: Tomado de Alvarado et al. (2020).

## **Capítulo II: Virus del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2) en pediatría**

En enero de 2020, se describió un nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) en Wuhan, China. Este virus produce la enfermedad coronavirus 2019 (COVID-19), y su rápida propagación ha llevado a la declaración de emergencia sanitaria mundial y pandemia por parte de la Organización Mundial de la Salud. La infección afecta a los adultos con más frecuencia que a los niños y las manifestaciones clínicas de la infección son generalmente menos graves en los pacientes pediátricos que en los adultos (García-Salido et al. 2020).

Las personas de todos los grupos de edad son susceptibles a la infección por SARS-CoV-2. Sin embargo, los datos epidemiológicos disponibles principalmente de EE. UU. Y China indica que los niños menores de 18 años constituyen alrededor del 1-2% de los casos infectados. El informe semanal de morbilidad y mortalidad de los CDC, EE. UU. reveló que, entre 149 082 casos, 2572 (1,7 %) eran niños (menores de 18 años) (García-Salido et al. 2020).

De los 2572 casos mencionados anteriormente, la información sobre el estado de hospitalización estaba disponible para el 33 % de los casos, mientras que la información sobre la presencia de condiciones médicas subyacentes preexistentes y los síntomas estaban disponibles solo para el 13 % y el 9,4 %. El 73% de los pacientes pediátricos presentaron síntomas de fiebre, tos o dificultad para respirar en comparación con el 93% de los adultos durante el mismo período (Malviya y Yadav 2020).

Hasta la fecha, la escasa literatura sobre pacientes pediátricos con Infección por SARS-CoV-2 muestra que afecta con mayor frecuencia a niños de corta edad en forma de problemas respiratorios, aunque los síntomas respiratorios graves son significativamente más frecuentes en adultos que en niños. De hecho, solo una baja

proporción de pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2 requiere cuidados intensivos, y la mortalidad es menor en niños que en adultos (García-Salido et al. 2020).

## **2.1 Características epidemiológicas**

Los pacientes con COVID-19 se distribuyen entre todos los grupos de edad. Un estudio que investigó 8866 casos de COVID-19 informó que la mayoría de los pacientes tenían entre 36 y 65 años de edad, con solo 14 niños menores de 10 años diagnosticados con la enfermedad. En una investigación de 72 314 casos, reportaron que los niños menores o iguales a 9 y de 10 a 19 años representaron el 1% del total de casos, respectivamente. El más joven de los casos infantiles confirmados hasta la fecha tenía solo 30 horas de edad y el mayor tenía 18 años.

Los estudios han informado una mayor incidencia en hombres que en mujeres (0,31/100 000 frente a 0,27/100 000, respectivamente). En un estudio que involucró a nueve niños menores de 1 año con COVID-19, siete eran niñas; sin embargo, fue no fue posible determinar si las niñas o los niños eran más susceptibles a la infección por SARS-CoV-2 debido al pequeño tamaño de la muestra. Entre ellos, la proporción de hombres a mujeres en confirmados casos fue de 0,99:1 en Wuhan, China, 1,04:1 en la provincia de Hubei y 1,06:1 en toda China (She et al. 2020).

## **2.2 Detección de SARS-CoV-2**

El SARS-CoV-2 ha sido detectado por PCR en hisopos nasofaríngeos, aspirados nasofaríngeos, hisopos de garganta y muestras de las vías respiratorias inferiores de niños y adultos. Las gotitas respiratorias normalmente no viajan más de 1 a 2 metros (3 a 6 pies) y no permanecen en el aire durante períodos prolongados. La transmisión también puede ocurrir indirectamente a través del contacto con fómites y luego tocando los ojos, la nariz o la boca. El SARS-CoV-2 también se ha detectado mediante PCR y cultivo en heces y muestras de hisopos anales (She et al. 2020).

Se ha encontrado que los niños eliminan altas cargas virales en las secreciones respiratorias y las heces, y algunos muestran una eliminación prolongada que se extiende durante el período de convalecencia y más allá., Como se demostró durante los brotes de SARS y MERS, es probable que los eventos de "superpropagación" también hayan desempeñado un papel importante en la propagación del brote de COVID-19. La transmisión doméstica también ha jugado un papel importante en la propagación del brote (She et al. 2020).

La tasa de ataque secundario en el hogar en un estudio fue del 11,2 %, y los niños tenían menos probabilidades de infectarse que los adultos. Algunas observaciones iniciales han sugerido que es posible que los niños no transmitan el SARS-CoV-2 de manera tan eficiente como los adultos. Estos incluyen informes de que un Los datos actuales sugieren que los niños pueden tener una mayor afectación de las vías respiratorias superiores que las inferiores (incluida la portación nasofaríngea), lo que sugiere que podrían desempeñar un papel importante en la transmisión (She et al. 2020).

### **2.3 Período de incubación**

El período medio de incubación es de aproximadamente 5 días (rango estimado de 2 a 14) y los estudios sugieren que la mayoría de los pacientes (97,5 %) desarrollan síntomas dentro de los 11,5 días posteriores a la infección. Esto generalmente es consistente con el período de incubación de los otros nuevos coronavirus conocidos. (She et al. 2020).

### **2.4 Manifestaciones clínicas de SARS-CoV-2 en pediatría**

Las manifestaciones clínicas del SARS-CoV-2 en pediatría se clasifican en (Zachariah 2022):

- **Manifestaciones respiratorias**

Las manifestaciones respiratorias suelen incluir síntomas de las vías respiratorias superiores o similares a los de la gripe, con fiebre presente de forma variable. Los síntomas patognomónicos, como anosmia y pérdida del gusto, se observan en

niños mayores. Los lactantes pueden presentar apnea, una curva de fiebre más alta y la presencia de Los hallazgos multisistémicos sugieren una superposición con MIS-C, donde los hallazgos respiratorios rara vez predominan.

Alrededor del 30 % de los pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos muestran evidencia de síndrome de dificultad respiratoria aguda con marcadores inflamatorios más altos, hallazgos radiográficos pronunciados, y patología típica de neumocitos, microtrombosis pulmonar y exudativo daño alveolar difuso. La bronquiolitis viral o las exacerbaciones del asma no son presentaciones típicas y las tasas de ambas se desplomaron inicialmente durante las primeras oleadas de COVID. La presencia de cualquiera de estas condiciones debe generar sospechas de coinfecciones Virales.

- **Manifestaciones gastrointestinales y hepáticas**

La prevalencia de los síntomas gastrointestinales como presentación índice de la COVID-19 pediátrica ha variado entre las series de casos. Sin embargo, las manifestaciones gastrointestinales ocurren, en la mayoría de los casos de MIS-C, y la antigenemia persistente de una fuente gastrointestinal se ha relacionado con la patogénesis. Los síntomas van desde náuseas, vómitos y diarrea hasta fenotipos más graves que pueden simular apendicitis aguda o intususcepción. En casos graves, los hallazgos radiográficos pueden parecerse a los de la enfermedad inflamatoria intestinal.

- **Manifestaciones cardíacas**

Las manifestaciones cardíacas del SARS-Cov2 se observan predominantemente en casos graves de MIS-C con evidencia concomitante de inflamación miocárdica, necrosis e invasión viral directa. En series de casos de MIS-C, una fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida está presente en más de la mitad de los pacientes, y la inmensa mayoría de los niños con manifestaciones cardíacas tenían troponinas cardíacas elevadas.

En una gran serie de casos de 1733 pacientes, se informó disfunción cardíaca en 484 pacientes (31,0%), derrame pericárdico en (23,4%), miocarditis en 300 (17,3%) y dilatación de arterias coronarias o aneurismas en (16,5%).

- **Manifestaciones neurológicas**

Los síntomas neurológicos ocurren en el 20% de los niños con COVID-19 y más comúnmente en aquellos con trastornos neurológicos preexistentes. Los bebés pueden presentar síntomas neurológicos no localizados (p. ej., nuevas convulsiones, episodios de apnea). Los adolescentes pueden tener dolores de cabeza intensos, que a veces se superponen con el síndrome de pseudotumor cerebral. Las secuelas pos infecciosas clásicas, por ejemplo, neuropatía periférica, desmielinización, mielitis transversa y síndrome de Guillain-Barré, pueden seguir a una infección reciente por SARS CoV- 2, a veces sin síntomas adicionales.

- **Manifestaciones sistémicas**

Otras manifestaciones graves como encefalopatía, accidente cerebrovascular, desmielinización y edema cerebral son raras. Curiosamente, la neuropatología no sugiere una infección viral del sistema nervioso central y el SARS CoV-2 rara vez se detecta en el líquido cefalorraquídeo.

- **Manifestaciones dermatológicas**

La erupción transitoria, generalmente de naturaleza maculopapular, puede ocurrir tanto en la fase aguda como tardía de la COVID-19.<sup>12,17</sup> La infección por SARS-CoV-2 puede desencadenar vasculitis cutánea, causando entidades benignas como perniosis (dedos de los pies por COVID) hasta gangrena acral. Las petequias pueden ocurrir como parte de síndromes asociados con trombocitopenia como purpura Henoch-Schoenlein. Las manifestaciones mucocutáneas que se observan en MIS-C son similares a las de la EK, incluida la erupción polimorfa y la afectación de la mucosa oral.

- **Otras manifestaciones sistémicas**

Los eventos trombóticos clínicos son raros en niños en comparación con adultos con COVID 19; son más comunes en niños mayores con MIS-C y en aquellos con factores de riesgo preexistentes de trombosis (p. ej., cáncer, presencia de una vía central). Estas manifestaciones pueden incluir trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y accidentes cerebrovasculares. La cetoacidosis diabética se ha informado como una presentación para niños hospitalizados con MIS así como una complicación en aquellos niños con diabetes conocida.

## **2.5 Evaluación y enfoque**

El abordaje inicial de un paciente pediátrico con sospecha de COVID-19 debe apuntar a confirmar el diagnóstico, identificar causas contrapuestas, definir el riesgo de progresión de la enfermedad en un niño individual usando factores de riesgo clínicos y/o de laboratorio, elegir terapia antiviral e inmunomoduladora, según corresponda, y proporcionar una excelente atención de apoyo.

## **2.6 Confirmar infección por SARS-CoV-2**

La prueba de SARS-CoV-2 se realiza idealmente mediante amplificación de ácido nucleico y antígeno las pruebas deben interpretarse teniendo en cuenta la probabilidad previa a la prueba. La prueba de antígeno tiene una sensibilidad reducida, pero generalmente se correlaciona con los resultados de amplificación de ácido nucleico cuando la carga viral y la infecciosidad son más altas y, por lo tanto, puede ser un complemento útil. Se debe considerar la posibilidad de falsos negativos teniendo en cuenta las condiciones locales y el aumento en promedio de positividad en los últimos 7 a 10 días.

Aunque las muestras de hisopos nasofaríngeos son el estándar de oro, los estudios muestran rendimiento equivalente usando hisopos de cornete medio, nasal anterior,

saliva o una combinación de hisopos nasales/orofaríngeos anteriores en adultos sintomáticos. Excreción prolongada y evolución viral se describen particularmente en niños inmunocomprometidos. Las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa SARS CoV-2 son en su mayoría negativas en MIS-C20 y serología se deben realizar pruebas para confirmar la exposición.

El aumento de la carga viral se ha asociado con la gravedad de la enfermedad en adultos, pero los datos en pediatría son contradictorios. Las cargas virales parecen ser similares entre adultos y niños. El uso rutinario de los umbrales de ciclo de la reacción en cadena de la polimerasa aumenta la efectividad de los diagnósticos.

## **2.7 Identificar diagnósticos competitivos**

Debido a que el riesgo absoluto de hospitalizaciones debido a la COVID-19 aguda es bajo en los niños, se debe considerar una evaluación cuidadosa de las causas que compiten entre sí en los pacientes gravemente enfermos niños. Tanto los diagnósticos comunes (p. ej., enteritis bacteriana) como los poco comunes (p. ej., síndromes de inmunodeficiencia primaria) se han identificado erróneamente como MIS-C, por lo que aun se recomienda un enfoque de diagnóstico integral con aportes de subespecialistas para niños con síntomas diversos y positividad para SARS-CoV-2 (Zachariah 2022).

Las coinfecciones han sido descrito en casos agudos de COVID-19 y MIS-C, incluidas bacterias (p. ej., *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* del grupo A) y virales (p. ej., virus de Epstein-Bar, parvovirus, virus del herpes y otros virus respiratorios) patógenos (Zachariah 2022).

## **2.8 Criterios de diagnóstico**

Un enfoque de diagnóstico para COVID comienza con la compatibilidad del historial de exposición, los síntomas y los hallazgos con los criterios de definición de caso. Las definiciones de casos se basan en los datos actualmente disponibles. Los criterios de diagnóstico se revisan periódicamente a medida que se acumula nueva información.

Las definiciones deben revisarse de acuerdo con sus datos epidemiológicos locales y factores individuales (Tezer y Bedir 2020).

Se alienta a todos los países a publicar las definiciones utilizadas en línea y en los informes de situación periódicos y a documentar las actualizaciones periódicas de las definiciones, que pueden afectar la interpretación de los datos de vigilancia. Los pacientes pediátricos deben ser evaluados de acuerdo con las quejas, los hallazgos clínicos y los antecedentes de exposición. En primer lugar, se debe indicar si un niño estuvo en contacto con un paciente con COVID-19 en las últimas dos semanas o ha estado en un área endémica de COVID-19. Esta información contribuye a determinar el nivel de riesgo, ya sea bajo, medio o alto. Posteriormente, los casos sospechosos son explorados por la presencia de fiebre, cualquier síntoma respiratorio, síntomas gastrointestinales como En una serie de casos pediátricos, entre 15 diarreas pediátricas confirmadas (Tezer y Bedir 2020).

## **2.9 Pruebas de laboratorio adicionales para estratificar el riesgo y clasificar enfermedades**

El papel de las pruebas de laboratorio ambulatorias para la admisión de triaje no está definido, pero es más importante las tendencias en los marcadores inflamatorios (p. ej., proteína C reactiva [PCR]) pueden predecir la trayectoria de la enfermedad. Para los niños hospitalizados con COVID-19 agudo grave o MIS-C, las investigaciones iniciales generalmente incluyen hemogramas completos, panel metabólico integral, marcadores inflamatorios (PCR, procalcitonina, ferritina) y parámetros de coagulación (Zachariah 2022).

Para pacientes con características de MIS-C, marcadores de daño cardíaco (péptido natriurético tipo B, troponina) se incluyen en las pruebas iniciales. Investigaciones cardíacas (electrocardiograma y ecocardiograma) deben obtenerse en pacientes con sospecha de MIS-C y generalmente se repiten durante la estancia hospitalaria según los protocolos institucionales (Zachariah 2022).

Además, no se dispone de puntajes de predicción de riesgo precisos, aunque parece claro que la COVID-19 grave se correlaciona con un trastorno general de la mayoría de estos parámetros, que son más graves en MIS-C . COVID-19 agudo, mientras que la PCR, la linfopenia y las elevaciones del péptido natriurético tipo B son los predictores más fuertes de ingreso en cuidados intensivos en MIS-C. La detección genética de defectos del sistema inmunitario, generalmente como parte de los esfuerzos de investigación, puede ser considerado, particularmente para niños más pequeños sin comorbilidades asociadas que presentan COVID-19 agudo grave (Zachariah 2022).

En conjunto, se han descrito defectos en la señalización de interferón y la presencia de anticuerpos contra interferón. El fenotipado inmunológico también puede ayudar a distinguir entre MIS-C y COVID-19 agudo, con la activación de células CD8127 y elevaciones de citocinas específicas observadas en MIS-C. Los anticuerpos neutralizantes se dirigen a los epítomos conservados en la proteína espiga del SARS-CoV-2 ubicada en el dominio de unión al receptor. Los productos actualmente disponibles incluyen bam lanivimab/estevimab, casirivimab/imdevimab y sotrovimab (Zachariah 2022).

Los productos se han administrado como una infusión de dosis única o por vía subcutánea (casirivimab/imdevimab), estos productos han demostrado disminuir las hospitalizaciones y la mortalidad relacionadas con COVID-19 en ensayos controlados con placebo en adultos. La magnitud de esta reducción es considerable (aproximadamente 70 % de reducción relativa) cuando se administra dentro de un período breve (72 horas) desde el diagnóstico<sup>86</sup> y también se correlaciona con criterios de valoración biológicos como la disminución de la carga viral.<sup>74</sup> Los eventos adversos parecen limitarse principalmente a reacciones raras a la infusión (Zachariah 2022).

## **2.10 Tasa de mortalidad por COVID-19**

Según estadísticas preliminares, la tasa de mortalidad entre los pacientes con COVID-19 es del 2,38 % en China, del 4,05 % en Wuhan (China) y 0,25% en otros países y regiones fuera de China. Comparando datos de mortalidad disponibles de SARS-CoV-2 con los de SARS-CoV (9,6 % [774/8098]) y MERS-CoV (34 % [858/2494]), la mortalidad de pacientes con SARS-CoV-2 en todo el país fue inferior (She et al. 2020).

Un estudio que analizó las características demográficas y clínicas de los casos de diagnóstico utilizando registros médicos estadísticos descriptivos utilizó el número total de muertes confirmadas/casos diagnosticados para indicar la mortalidad bruta. Al mismo tiempo, se calculó la densidad de mortalidad usando el número de muertes en casos diagnosticados/número acumulado de días observados en casos diagnosticados. En este estudio, que analizó 44 672 casos confirmados, un total de 1023 fallecidos, correspondiente a una tasa bruta de mortalidad del 2,3% y una densidad de mortalidad de 0,015/10 días persona (She et al. 2020).

## **2.11 Secuelas o complicaciones clínicas de la infección por SARS-CoV-2/ COVID-19 en la edad pediátrica**

En niños y adolescentes han tenido más repercusión en la literatura médica y en los medios de comunicación generales las complicaciones inflamatorias sistémicas. En abril de 2020, se publicaron agrupaciones de casos pediátricos de un síndrome inflamatorio grave multisistémico con características similares a la enfermedad de Kawasaki (EK) o el síndrome del shock tóxico. Tanto los CDC de EE. UU. como la OMS elaboraron a mediados de mayo de ese año documentos breves en los que se reflejaban unos criterios diagnósticos que pretendían definir mejor este síndrome y unificar la recogida de información sobre el mismo a nivel mundial (Hageman 2021).

En virtud la asociación temporal con la pandemia de COVID-19 y los datos preliminares de laboratorio de los primeros casos publicados establecían una probable asociación

con el SARS-CoV-2. Se ha especulado con una posible reacción inmune exagerada frente a la infección por este virus, pero la relación causal y la fisiopatología aún no están claramente demostradas. A pesar de esta incertidumbre, se considera una posible complicación grave de la COVID-19 en niños y adolescentes y como tal queda recogida en este documento. Existe un consenso español sobre el manejo de los pacientes con esta (Comité/Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la AEP y AEPap 2022).

En otro estudio se incluyeron 1084 pacientes (58,9% varones). La media de las medianas de edad de los distintos estudios fue de 8,1 años (rango de 2 semanas a 20 años). La raza/ etnia de los pacientes con SIM-PedS se describe en 4 estudios (N= 930): negra/afroamericana 25,9%, blanca 25,3%, latina 19,9%, asiática 6,4%, otras razas 11,5% y desconocida 11%. Se objetivaron enfermedades de base en el 23,6% de los pacientes (8 estudios, 1053 pacientes). Las más habituales fueron la obesidad (63,6% de los pacientes con comorbilidades), la enfermedad respiratoria crónica, principalmente el asma (23,5%) y alteraciones de la inmunidad por tratamientos con inmunosupresores o, menos frecuentemente, enfermedades autoinmunes o inmunodeficiencias congénitas (4%). En cuanto al diagnóstico de COVID-19, 30,8% de los pacientes tuvieron RTPCR positiva, 51,4% serología positiva y 19,3% ambas. El resto de pacientes tuvieron sospecha de COVID-19 por contacto reciente o prueba de imagen compatible (Comité/Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la AEP y AEPap 2022).

## **Capítulo III: Enfermedad cardiovascular y SARS-Cov-2 en edad pediátrica**

### **3.1 Fisiopatología**

La fisiopatología de la lesión miocárdica causada por el SARS-CoV-2 aún se desconoce, aunque se formularon algunas teorías. La patogenia de la afectación cardíaca asociada al SARS-CoV-2 puede reflejar un proceso de replicación y diseminación del virus a través de la sangre y/o del sistema linfático desde las vías respiratorias. El primero está relacionado con una lesión miocárdica directa, similar al previamente documentado en pacientes con SARS causado por otro coronavirus en 2005 (Sanna et al. 2020).

Además, recientemente se planteó la hipótesis de que el SARS-CoV-2 podría entrar a las células miocárdicas simplemente al unirse a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) tipo 2 en su superficie. En este sentido, aquellos pacientes que toman inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y del receptor de la angiotensina II bloqueadores (ARB), que inhiben los receptores de la enzima convertidora de angiotensina tipo 1 mientras causan una sobreexpresión de tipo 2, podría tener un mayor riesgo de compromiso cardíaco en infección por COVID-19. Sin embargo, recientemente se realizaron un par de ensayos en curso para refutar esta teoría (Sanna et al. 2020).

No obstante con los adultos, los niños pueden ser menos susceptibles a la infección por COVID-19 debido a una función reducida de los receptores tipo 2 de la enzima convertidora de angiotensina. Además, los pacientes pediátricos rara vez toman inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y receptores de angiotensina II bloqueadores y puede explicar por qué los niños se ven afectados de una manera más leve que los adultos (Sanna et al. 2020).

Un segundo posible mecanismo está representado por la hipoxia, que fue identificada en el 32% de la muestra por otro estudio; en otro análisis, alrededor del 76% de los pacientes infectados requirieron oxigenoterapia. La neumonía causada por el SARS-

CoV-2 puede alterar los intercambios de gases alveolares con la consiguiente hipoxia, activar el metabolismo anaeróbico causando acidosis metabólica e inducir la producción de radicales libres de oxígeno, destruyendo así la bicapa de fosfolípidos de las membranas de las células miocárdicas (Sanna et al. 2020).

En conjunto, todos estos mecanismos pueden causar lesión miocárdica, debido a un desequilibrio sustancial entre la demanda de oxígeno y su disponibilidad. Además, la propia hipoxia puede provocar que los iones de calcio entren en los cardiomiocitos, lo que a su vez es responsable de su apoptosis (Sanna et al. 2020).

La inflamación también puede desempeñar un papel crucial en la lesión miocárdica. Los pacientes con COVID-19 tienen niveles elevados de moléculas inflamatorias IL-1 $\gamma$ , IFN- $\gamma$ , IP-10, MCP-1 y activación de linfocitos Th1. Además, los marcadores inflamatorios fueron más altos en los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos que en los que padecían formas menos graves de la enfermedad (Sanna et al. 2020).

Por último, incluso ciertos fármacos antivirales y medicamentos utilizados para prevenir una reacción excesiva del sistema inmunitario pueden dañar el corazón de estos pacientes, con la aparición de insuficiencia cardíaca y arritmias. La ventilación mecánica en niños en estado crítico es otra posible causa de efectos adversos cardiovasculares, como una disminución del gasto cardíaco debido a la disminución del retorno venoso al corazón derecho, disfunción del ventrículo derecho y alteración de la distensibilidad del ventrículo izquierdo (Sanna et al. 2020).

No cabe duda de que un conocimiento profundo de los mecanismos patogénicos que subyacen al daño miocárdico en niños con COVID-19 puede ayudar a identificar a aquellos con mayor riesgo, agilizando así su tratamiento precoz (Sanna et al. 2020).

### **3.2 Lesión miocárdica**

Esta puede estar relacionada con fármacos aunque actualmente no existen terapias efectivas específicas para COVID-19, varios agentes farmacológicos están bajo investigación activa, principalmente antivirales (remdesivir, lopinavir/ritonavir, Favilavir), antipalúdicos (cloroquina, hidroxiclороquina), corticosteroides, anticuerpos monoclonales y antibióticos (azitromicina). Muchos medicamentos antivirales pueden causar insuficiencia cardíaca, arritmia u otros trastornos cardiovasculares. Los antipalúdicos y algunos antibióticos pueden causar prolongación del intervalo QT y arritmias malignas (Bertoncelli et al. 2020).

Así mismo, la lesión miocárdica aguda es rara en niños y adolescentes. Suele asociarse a un cuadro inflamatorio agudo de miocardio o de las arterias coronarias, o un origen anómalo en la arteria coronaria izquierda (Bertoncelli et al. 2020).

Además, la lesión miocárdica puede derivar de miocarditis, enfermedad inflamatoria del miocardio, o pericarditis, irritación o inflamación de las capas pericárdicas, siendo la infección viral la causa más comúnmente identificada (virus de Epstein-Barr, adenovirus, parvovirus B19, Coxsackievirus, influenza virus, enterovirus y echovirus). Los niños con SARS-CoV-2 pueden presentar otra co-infección por otro agente viral (Bertoncelli et al. 2020).

Las manifestaciones clínicas de miocarditis y pericarditis pueden variar desde síntomas leves inespecíficos hasta dolor torácico y shock cardiogénico. La miocarditis en los niños puede presentarse con síntomas similares a los de la gripe, dificultad para respirar, taquicardia, disnea, náuseas y disminución del apetito, o mala alimentación y taquipnea en lactantes. En la forma fulminante, los niños están gravemente enfermos con extremidades frías, pulsos periféricos débiles, ritmo de galope y hepatomegalia con más frecuencia que estertores y edema (Bertoncelli et al. 2020).

La pericarditis, más frecuente en adolescentes, se presenta clásicamente con dolor torácico que se exacerba al estar en decúbito supino, al toser o al inspirar y se alivia al sentarse. Biomarcadores cardíacos elevados, como la isoenzima músculo-cerebral de creatina cinasa, troponina I y troponina T (con una especificidad del 86 % y una sensibilidad del 71 % en niños) y anomalías del ECG (cambios en el segmento ST y la onda T, QRS voltaje complejo) confirman el diagnóstico de lesión cardíaca. Los niveles de troponina I y T se elevan con más frecuencia en la miocarditis aguda que los niveles de creatina quinasa en el músculo cerebro. Sin embargo, los niveles normales de biomarcadores no excluyen por completo la miocarditis (Bertoncelli et al. 2020).

En la tabla 2 se presentan las características demográficas y clínicas de los pacientes que desarrollaron enfermedad cardiovascular asociado a SARS-CoV-2.

**Tabla 2. Características demográficas de los pacientes**

| Características                      | Mediana | Rango intercuartílico [P25–P75] | n   | %    |
|--------------------------------------|---------|---------------------------------|-----|------|
| Edad, años                           | 8.4     | [3.8–12.4]                      |     |      |
| <1                                   |         |                                 | 21  | 7.3  |
| 1–5                                  |         |                                 | 86  | 30.1 |
| 6–10                                 |         |                                 | 75  | 26.2 |
| 11–18                                |         |                                 | 104 | 36.4 |
| Peso, kg                             | 30      | [15.6–50.3]                     |     |      |
| Altura (cm)                          | 132     | [100–158]                       |     |      |
| Superficie corporal, cm <sup>2</sup> | 1       | [0.62–1.5]                      |     |      |
| Sexo                                 |         |                                 |     |      |
| Femenino                             |         |                                 | 92  | 32.2 |
| Masculino                            |         |                                 | 194 | 67.8 |
| Etnicidad                            |         |                                 |     |      |
| Blanco                               |         |                                 | 161 | 56.3 |
| Negro                                |         |                                 | 59  | 20.6 |
| asiático                             |         |                                 | 29  | 10.1 |
| Mezclado                             |         |                                 | 17  | 5.9  |
| Otro                                 |         |                                 | 20  | 7.1  |
| Cardiopatía congénita                |         |                                 | 4   | 1.4  |
| Trastorno autoinmune asociado        |         |                                 | 12  | 4.2  |

Fuente: Tomado de Valverde et al. (2021)

### **3.3 Compromiso cardiovascular en niños con COVID-19 pero sin cardiopatía preexistente**

El síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado temporalmente con COVID-19 (PMIS) ha sido reconocido mundialmente en los últimos meses, cambiando el paradigma de que los niños no se ven gravemente afectados por el SARS-CoV-2. Desde abril de 2020, se emitieron varias alertas en Italia, Reino Unido y España sobre un aumento local en el número de estos casos. Si el PMIS está realmente relacionado con la infección por SARS-CoV-2, el mecanismo fisiopatológico de la enfermedad no está claro (Valverde et al. 2021).

Se presume que el PMIS refleja un proceso hiperinflamatorio mediado por citocinas posinfecciosas, desencadenado por la infección por COVID-19. A medida que la pandemia de COVID-19 ha evolucionado, han aparecido informes de casos que describen niños y adolescentes en edad escolar que presentan fiebre alta persistente e hiperinflamación sistémica, reflejada en una constelación de síntomas que involucran múltiples sistemas de órganos. Con frecuencia manifestaron dolor abdominal y síntomas gastrointestinales, características KD-like, disfunción miocárdica, dilatación de arterias coronarias y shock cardiogénico (Valverde et al. 2021).

La mayoría de los casos requirieron ingreso en UCIP y soporte inotrópico, con la rara necesidad de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) (Valverde et al., 2021). Es de destacar que existen similitudes sorprendentes entre el cuadro clínico general de los niños afectados por PMIS y la fase tardía de la infección por COVID-19 en adultos, caracterizada por una tormenta de citocinas, hiperinflamación y daño multiorgánico. Por lo tanto, tenían hallazgos de laboratorio asociados con la tormenta de citocinas descrita en adultos, que incluían proteína C reactiva (PCR) sérica alta, velocidad de sedimentación globular (VSG), procalcitonina, ferritina, dímero-D, interleucina (IL)-6, troponina y Niveles de propéptido natriurético tipo B (proBNP) (Valverde et al. 2021).

Una hipótesis para la marcada tormenta de citoquinas que experimentan los niños con PMIS se deriva de la capacidad de los coronavirus para bloquear las respuestas de interferón tipo I y tipo III, lo que puede conducir a una replicación viral descontrolada en aquellos con una carga viral inicialmente alta de SARS CoV-2 (Valverde et al. 2021).

La miocarditis se ha demostrado mediante realce tardío de gadolinio en imágenes de resonancia magnética cardíaca en varios niños con PMIS. Recientemente se ha demostrado la presencia de partículas virales de SARS-CoV-2 en diferentes tipos celulares de tejido cardíaco en la autopsia de un caso de PMIS. Este hallazgo señala que el SARS-CoV-2 también podría producir una lesión miocitaria directa similar a otras miocarditis virales como mecanismo de lesión miocárdica e insuficiencia cardíaca durante el curso de PMIS (Valverde et al. 2021).

Tanto el daño inducido por el virus como la respuesta inflamatoria local a la lesión celular podrían conducir a la necrosis de los cardiomiocitos. El hallazgo de partículas virales en los neutrófilos dentro del miocardio apoya la idea de inflamación local inducida por virus. Es de destacar que la infección de las células endoteliales en el endocardio podría provocar la propagación hematogena del SARS-CoV-2 a otros órganos y tejidos, lo que facilitaría la típica falla multisistémica (Valverde et al. 2021).

En esa revisión se encontraron un total de 688 casos de PMIS (56,8 % sexo masculino; edad media de 9 años). Cabe destacar que la gran mayoría de los pacientes eran previamente sanos (74,4%), y las comorbilidades asociadas más frecuentes observadas fueron el asma y la obesidad, con una mínima prevalencia de cardiopatías previas. Desde que se reportaron los primeros casos, se percibió que el PMIS podría ser una condición aguda grave, centrándose especialmente en el sistema cardiovascular (Valverde et al. 2021).

Así, la troponina cardíaca y péptidos natriuréticos [N-terminal (NT)-proBNP o proBNP] se incrementaron en la mayoría de casos de PMIS (73,6% y 86,8% respectivamente). Las alteraciones del ECG no eran infrecuentes (27,6%), sobre todo en forma de

alteraciones inespecíficas del segmento ST y de la onda T, intervalo QT prolongado y muy pocas arritmias ventriculares o bloqueos AV. Sin embargo, también se han informado casos de arritmias sostenidas que conducen a cambios hemodinámicos colapso y la necesidad de soporte ECMO. Lo más importante, como disfunción miocárdica e insuficiencia cardíaca se han observado hasta en un 52%-53% (Valverde et al. 2021).

En la tabla 3 se presentan los síntomas y signos mas comunes asociados al síndrome inflamatorio multisistémico en pediatría y complicaciones cardiovasculares asociadas a SARS-CoV-2.

**Tabla 3. Síndrome inflamatorio y complicaciones cardiovasculares**

| <b>Síndrome inflamatorio</b>                       |
|----------------------------------------------------|
| Fiebre persistente >30° C*                         |
| Marcadores de laboratorio elevados de inflamación* |
| Disfunción multiorgánica asociada                  |
| <b>Complicaciones cardiovasculares agudas</b>      |
| Compromiso agudo de la arteria coronaria           |
| Lesión miocárdica aguda                            |
| Arritmias                                          |
| Shock cardiogénico                                 |
| Derrame pericárdico                                |
| Complicaciones tromboembólicas                     |

Fuente: Tomado de Valverde et al. (2021)

### **3.4 Compromiso cardiovascular en niños previamente sanos fuera de PMIS**

También hay evidencia de manifestación cardíaca en niños previamente sanos fuera del contexto de PMIS en niños. Desde el inicio de la pandemia se han comunicado

algunos casos con afectación cardiovascular similar a la de los adultos, en forma de miocarditis, pericarditis, insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico, arritmia cardíaca e hipertensión pulmonar (HP). Aunque infrecuentes, estos casos suelen reportarse como pacientes graves o críticos, lo que señala la relevancia de la afectación cardíaca también en niños previamente sanos con COVID-19 (Rodriguez-Gonzalez et al. 2020).

### **3.5 Disfunción miocárdica e insuficiencia cardíaca**

La miocarditis es una enfermedad inflamatoria del miocardio, diagnosticada por criterios histológicos, inmunológicos e inmunohistoquímicos establecidos, causada en su mayoría por agentes infecciosos, inmunomediados o tóxicos. Sorprendentemente, el SARS-CoV-2 puede representar otra etiología viral de la miocarditis. La lesión miocárdica aguda por SARS-CoV-2 puede deberse a la coincidencia de varios mecanismos que incluyen una lesión miocárdica viral directa, una respuesta inflamatoria secundaria en forma de tormenta de citoquinas, la hipoxemia severa debido a la neumonía y los efectos secundarios de la terapia contra la infección por SARS-CoV-2 (Rodriguez-Gonzalez et al. 2020).

### **3.6 Hipertensión pulmonar secundaria a infección pulmonar primaria o TEP**

La insuficiencia cardíaca derecha con aumento de las resistencias vasculares pulmonares y HP también debe ser considerada como una posible manifestación cardíaca en niños previamente sanos, especialmente en el contexto de neumonía moderada-grave con síndrome de distrés respiratorio agudo e hipoxemia es una complicación bien conocida de las infecciones virales pulmonares que, cuando está presente, produce resultados adversos, también en el escenario de la COVID-19 (Rodriguez-Gonzalez et al. 2020).

Curiosamente, sin embargo, la neumonía concomitante, la HP no ha sido reportada como una de las principales características de la enfermedad en niños. Así, en nuestra

revisión de la literatura solo se halla un caso de HP grave e insuficiencia ventricular derecha secundaria a una infección pulmonar el aumento de los niveles de troponina cardíaca y proBNP motivó la realización de un ecocardiograma que diagnosticó HP grave. Los casos previos informados de hipertensión pulmonar severa en adultos fueron secundarios a tromboembolismo pulmonar (TEP), pero no se han demostrado casos de TEP masiva en niños (Rodriguez-Gonzalez et al. 2020).

Por lo tanto, se ha planteado la hipótesis de que el daño de las células del endotelio pulmonar que conduce al endotelio, la activación de las vías de coagulación y la infiltración desregulada de células inflamatorias con tormenta de citocinas podría ser el principal mecanismo fisiopatológico de la HP grave observada en estos pacientes. . Se han observado embolias pulmonares (EP) segmentarias pequeñas en algunos pacientes pediátricos afectados por PMIS que respaldan esta teoría, pero la importancia clínica hallazgos de estos aún no está clara. Finalmente, la vasoconstricción de la arteria pulmonar por hipoxemia severa y acidosis respiratoria puede actuar como factor coadyuvante para el desarrollo de hipoxemia (Rodriguez-Gonzalez et al. 2020).

### **3.7 Arritmia cardíaca en niños sanos**

Existen pocos datos sobre la aparición de arritmias en el contexto de la COVID-19 pediátrica. Los datos de 2 estudios pequeños mostraron que los casos pediátricos hospitalizados de COVID-19 podrían presentar una tasa de arritmia cardíaca de hasta el 16 %-20 %[120,121] . Los datos iniciales de las observaciones chinas sugieren que, a diferencia de los pacientes adultos, cuyo compromiso miocárdico a veces se correlaciona con la aparición de arritmias potencialmente mortales, los niños con COVID-19 comparten problemas de ritmo menos dañinos, como taquicardia supraventricular, complejos atriales y ventriculares prematuros, primero bloqueos auriculoventriculares de alto grado y bloqueo incompleto de rama derecha del haz de His (Rodriguez-Gonzalez et al. 2020).

Recientemente, observaron taquicardia ventricular no sostenida en 5/6 pacientes que desarrollaron arritmia cardíaca en una serie de casos de 36 niños. Aunque todos fueron episodios de resolución espontánea, hasta el 50% de los casos requirieron el inicio de fármacos antiarrítmicos. Con base en estos pocos datos, las arritmias representan una presentación clínica no rara de la COVID-19, que podría complicar el curso clínico de la enfermedad durante la hospitalización y empeorar el pronóstico de los pacientes infectados. Por esta razón, se debe realizar un control electrocardiográfico cuidadoso en pacientes con COVID19 para detectar de manera temprana una arritmia paroxística que no coincida con el estado de la enfermedad y que podría ser una señal de alerta de un empeoramiento de la enfermedad (Rodriguez-Gonzalez et al. 2020).

Las arritmias ventriculares parecen estar directamente relacionadas con la lesión miocárdica inducida por COVID-19. En consecuencia, se informó una mayor incidencia de arritmia ventricular en pacientes adultos con niveles elevados de troponina-T. En particular, 4 de 5 de los casos de arritmia ventricular informados por Samuel presentaron anormales ecocardiogramas con dilatación/ disfunción leve del ventrículo izquierdo. Además, se ha documentado fibrilación ventricular en algunos casos de miocarditis fulminante y muerte súbita cardíaca en niños (Rodriguez-Gonzalez et al. 2020).

Por lo tanto, la lesión miocárdica directa parece ser un factor determinante para la arritmia también en niños. La hipoxemia y el desequilibrio electrolítico no son raros en la fase aguda de la COVID-19 grave y también pueden desencadenar arritmias cardíacas. El papel potencial de los tratamientos farmacológicos como la hidroxiclороquina (HCQ) y la azitromicina en la mejora de la susceptibilidad al QT (Rodriguez-Gonzalez et al. 2020).

Las arritmias ventriculares potencialmente mortales relacionadas, particularmente Torsades de pointes (TdP), se reconocen cada vez más en adultos. No obstante, las observaciones pediátricas han demostrado que estos fármacos son seguros en niños previamente sanos (Rodriguez-Gonzalez et al. 2020).

Un metanálisis reciente evaluó la prevalencia y el efecto de enfermedades cardiovasculares preexistentes enfermedad en pacientes con COVID-19. El estudio evaluó a 1527 pacientes e informó Se reportan múltiples secuelas cardiovasculares en pacientes con COVID-19 que pueden derivar o exacerbar la enfermedad cardíaca, y la lesión miocárdica evidenciada por troponina elevada es común en COVID -19 especialmente en pacientes con enfermedad grave. La arritmia también es común y las nuevas arritmias malignas deben despertar la sospecha de una miocarditis subyacente (Alsaied et al. 2020).

La miocarditis contribuye significativamente a la mortalidad en hasta un tercio de los casos con enfermedad grave. COVID -19 y fue la principal causa de muerte en el 7% de los pacientes 55. La autopsia encontró evidencia de miocarditis fulminante con infiltrados mononucleares inflamatorios en el tejido miocárdico en algunos casos, aunque aún no se han descrito la prevalencia y los factores de riesgo de la miocarditis Se reportó insuficiencia cardíaca hasta en el 23% de los pacientes con COVID-19 con alta prevalencia de mortalidad (Alsaied et al. 2020).

Si esto se debe al desenmascaramiento de una disfunción ventricular izquierda preexistente o La nueva aparición de miocardiopatía debida a miocarditis sigue sin estar clara Finalmente algunos casos severos millones son adultos con CHD. Las pautas de la AHA/ACC para el cuidado de adultos con cardiopatía coronaria utilizan un modelo anatómico y Es razonable esperar que las personas con CHD grave tengan un mayor riesgo de tener COVID grave estimó que hay 2,4 millones de pacientes con cardiopatía coronaria que viven en los Estados Unidos, de los cuales 1,4 presentan mortalidad por malformaciones congénitas (Alsaied et al. 2020).

La supervivencia ha mejorado significativamente y se puede progresar a shock cardiogénico y el soporte de oxigenación membranosa extracorpórea puede considerarse en estos casos, aunque el pronóstico es malo con una mortalidad del 83 % en un informe (Alsaied et al. 2020).

### 3.8 Diagnóstico

En estudios europeos amplios se evidenciaron que los marcadores bioquímicos de inflamación se elevan en la mayoría de los pacientes al ingreso, y los parámetros más comúnmente realizados fueron la proteína C reactiva, la ferritina sérica, la procalcitonina y el nivel de interleucina-6. Se recolectó proteína C reactiva al ingreso en el 96 % de los pacientes, de los cuales el 99 % tenía niveles anormalmente elevados (mediana, 165 mg/L; IQR, 76–243 mg/l). La ferritina sérica se midió en el 77% de los casos, de los cuales el 79% tenía niveles elevados (mediana, 438 ng/mL; IQR, 420-846 ng/mL). La procalcitonina se midió en el 51 %, de los cuales el 96 % tenía un nivel elevado (mediana, 4,2 ng/ mL; IQR, 1,3–6,1 ng/mL) (Valverde et al. 2021).

A un número menor (12 %) se le controló la interleucina-6, y esto se elevó en el 88 %. Para aquellos que requirieron ingreso a la unidad de cuidados intensivos en comparación con los manejados exclusivamente en la sala, todos estos marcadores inflamatorios (proteína C reactiva, ferritina, procalcitonina e interleucina-6) fueron significativamente. Los biomarcadores cardíacos estaban elevados en una gran proporción de casos. Los parámetros comunes verificados fueron la troponina T cardíaca, el péptido natriurético tipo B y los niveles de péptido natriurético tipo pro-B N terminal. Cardíaco Los niveles de troponina T se registraron en el 65% de los casos, de los cuales el 93% estaban elevados, con una mediana de 11 (RIC, 0,1-80,3 ng/mL) (Valverde et al. 2021).

El péptido natriurético tipo N-terminal pro-B se midió en el 53 %, de los cuales el 94 % tenía niveles elevados (mediana, 3299 pg/mL; IQR, 802–12 622 pg/mL). El péptido natriurético tipo B se midió en una pequeña proporción de casos (8%) y se elevó en el 95% de los casos (mediana, 1180 pg/mL; IQR, 248-3510 pg/ ml). En la mayoría de los pacientes, la anormalidad máxima del biomarcador se presentó al ingreso, sin diferencias significativas entre estos parámetros al ingreso versus el nivel máximo durante la hospitalización. Posteriormente, durante la hospitalización, el 19% presentó plaquetas bajas y el 49% plaquetas elevadas. Se registró hemograma al 94% al

ingreso, de los cuales el 56% presentaba leucocitosis y el 3% leucopenia. Durante la hospitalización, el 73% presentó leucocitosis, mientras que el 7% presentó leucopenia (Valverde et al. 2021).

- **Troponina**

En estudios realizados en estados unidos los niveles de troponina estaban elevados en todos los pacientes al ingreso (mediana, 0,25 ng/mL [rango, 0,08-3,15 ng/mL]) y alcanzaron un máximo de 0,1 a 2,3 días después del ingreso (Tabla). En el momento del alta, el el nivel de troponina había disminuido sustancialmente pero permaneció elevado en todos los pacientes (Dionne et al. 2021).

- **Ecocardiograma**

En el ecocardiograma de ingreso, 3 pacientes (20%) tenían VI global disfunción ventricular sistólica (FE 44%, 49% y 53%), uno de los cuales también tenían anomalía de movimiento regional de la pared en el vértice. Dos pacientes (13%) con disfunción sistólica tenían índices de función diastólica anormales y 1 paciente (7%) con FE limítrofe (55%) tenían evidencia de disfunción diastólica. Cinco pacientes (33% tenía anormal global longitudinal o global circunferencial (Dionne et al. 2021).

- **Electrocardiograma**

El hallazgo más frecuente fue la elevación difusa del segmento ST compatible con pericarditis, presente al ingreso en 6 pacientes (40%) y en algún momento del ingreso hospitalario en 8 pacientes (53%). Cuatro pacientes adicionales tuvieron cambios inespecíficos del segmento ST paciente (función ventricular sistólica y diastólica normal; LGE en RMC) tuvo taquicardia ventricular no sostenida durante el ingreso hospitalario. Los cambios en la onda ST-T persistieron en el momento del hospital alto en 9 pacientes (69%). Ningún paciente presentó prolongación del intervalo PR, la duración del QRS o la duración del QT (Dionne et al. 2021).

- **Resonancia Magnética Cardíaca**

La RMC se realizó en todos los pacientes de 1 a 7 días después de la inicio de los síntomas. La disfunción sistólica del VI estuvo presente en 3 pacientes (25%). Se encontraron hallazgos consistentes con miocarditis en 13 pacientes (87%). LGE estuvo presente en 12 pacientes, y la mayoría de los diez se encontraron en las regiones inferolateral (n = 3) y anterolateral (n = 4) (eTable y eFigura 2 en el Suplemento). La fracción de volumen extracelular estuvo elevada en el límite (28%-30%) en 4 pacientes (27%) y elevada (>30%) en 3 pacientes (25%). LV mundial el T1 nativo estuvo elevado en el límite (1080-1100 milisegundos) en 2 pacientes y elevada (>1100 milisegundos) en 2 pacientes. Dos pacientes tenían hiperintensidad regional en imágenes ponderadas en T2. BT el T2 global estaba en el límite elevado (56-60 milisegundos) en 1 paciente (Dionne et al. 2021).

Se realizó una imagen de resonancia magnética (IRM) cardíaca en 42 pacientes (14,7% de la población del estudio). El edema miocárdico evaluado por hiperintensidad T2 estuvo presente en 14 pacientes (33,3% de aquellos con RM). El derrame pericárdico estuvo presente en 10 pacientes (23,8%), 9 pacientes con derrame leve y 1 con derrame moderado; perfusión de primer paso positiva en solo 1 paciente (2,4%) y realce tardío de gadolinio positivo en 6 pacientes (14,3%). De ellos, 5 pacientes tenían realce tardío de gadolinio peri-epicárdico difuso, asociado con hiperintensidad T2 alta y derrame pericárdico (Valverde et al. 2021).

Un paciente presentó realce transmural en la mitad del tercer tabique. No se observó tromboembolismo pulmonar en ningún paciente (Valverde et al. 2021).

En la tabla 4 se presentan los hallazgos cardíacos asociados a SARS-CoV-2 en pacientes pediátricos.

**Tabla 4. Hallazgos cardiacos**

| Hallazgos cardiacos                  | Al ingreso |        | Durante la hospitalización |        |
|--------------------------------------|------------|--------|----------------------------|--------|
|                                      | n/totales  | (%)    | n/totales                  | (%)    |
| -----                                | 286/286    | (100)  | 286/286                    | (100)  |
| -----                                | 185        | (64.7) | 207                        | (72.4) |
| Segmento de onda ST O T Anormal      | 63         | (22)   | 46                         | (16.1) |
| Intervalo PR prolongado              | 18         | (6.3)  | 13                         | (4.5)  |
| Bloque de rama de haz                | 11         | (3.8)  | 10                         | (3.5)  |
| Intervalo QT prolongado              | 9          | (3.1)  | 13                         | (4.5)  |
| Bloqueo auriculoventricular          | 6          | (2.1)  | 5                          | (1.7)  |
| Taquiamtías                          | 5          | (1.7)  | 5                          | (1.7)  |
| Ondas Q anormales                    | 3          | (1)    | 2                          | (0.7)  |
| Tomografía computarizada cardíaca    |            |        | 60/286                     | (21)   |
| Dilatación de la arteria coronaria   | -          | -      | --                         | (26.7) |
| Derrame pleural                      | -          | -      | 12                         | (20)   |
| Compromiso pulmonar                  | -          | -      | 8                          | (13.3) |
| Derrame pericárdico                  | -          | -      | 5                          | (8.3)  |
| Resonancia magnética cardíaca        |            |        | 42/286                     | (14.7) |
| Hiperintensidad T2                   | -          | -      | 14                         | (33.3) |
| Derrame pericárdico                  | -          | -      | 10                         | (23.8) |
| Perfusión de primer paso positiva    | -          | -      | 1                          | (2.4)  |
| Realce tardío positivo de gadolinio- |            | -      | 6                          | (14.3) |

Fuente: Tomado de Valverde et al. (2021)

### **3.9 COVID-19 en niños con cardiopatía preexistente**

Las cardiopatías congénitas (CC) afectan aproximadamente hasta 8/1000 (0,8 %) recién nacidos y siguen siendo la principal causa de mortalidad infantil por malformaciones congénitas. Actualmente, no hay datos confiables con respecto a la carga de niños infectados con CHD y la morbilidad y mortalidad relacionadas con COVID-19 en este entorno. Pocos estudios se centran en niños con CC y COVID 19, principalmente limitados a informes de casos esporádicos o series de casos pequeños. En cuanto a la tasa de mortalidad asociada a condiciones preexistentes, los CDC reportaron 121 muertes entre personas menores de 21 años en los Estados Unidos de febrero a julio de 2020 (Araujo 2020).

De ellos, solo el 25% eran personas previamente sanas. La coexistencia de lesión miocárdica y arritmias cardíacas con COVID-19 dificulta el diagnóstico y manejo de esta entidad. El reconocimiento temprano de los síntomas cardíacos y su tratamiento oportuno pueden ser de vital importancia para mejorar el pronóstico de los pacientes pediátricos, en general, en aquellos con enfermedad grave. Los niños con afecciones médicas subyacentes representan el 25 % del total de casos pediátricos de COVID-19 y el 80 % de los hospitalizados. En una revisión sistemática incluyó 7780 casos inicial que pediátricos de COVID-19 de 26 países diferentes, encontró que una afección cardiovascular preexistente estaba presente en hasta el 14 % de los pacientes (Araujo 2020).

En Estados Unidos, el CDC estableció el 6 de abril de 2020 que la enfermedad pulmonar crónica (incluyendo el asma) es la condición preexistente más prevalente (50 %), seguida de la enfermedad cardiovascular (31 %; incluida la obesidad) y la inmunosupresión (12,5 %). El estado sistémico hiperinflamatorio característico de COVID-19 se ha propuesto como un factor proarrítmico potencialmente crucial. Este hecho está respaldado por la ocurrencia de eventos arrítmicos en los casos de PMIS mencionados anteriormente. Fuerte evidencia de estudios básicos y clínicos apunta a

las citocinas proinflamatorias, principalmente IL-6, como un factor de riesgo nuevo y esencial para el síndrome de QT largo y TdP (Araujo 2020).

La inflamación sistémica también podría predisponer al síndrome de QT largo/Td como resultado de mecanismos indirectos, como la inducción de hiperactivación del sistema simpático cardíaco y la inhibición del citocromo p450, particularmente CYP3A4, lo que lleva a una mayor biodisponibilidad de varios medicamentos, incluido QT. -Fármacos prolongadores. Los niños con cardiopatía coronaria cianótica tienen una saturación basal baja (< 92 %) y cianosis debido a su patología cardíaca. Por estas razones, el retraso en el diagnóstico y tratamiento de las complicaciones cardíacas críticas también podría aumentar la morbilidad y la mortalidad. Las arritmias ventriculares potencialmente mortales relacionadas, particularmente Torsades de pointes (TdP), se reconocen cada vez más en adultos. No obstante, las observaciones pediátricas han demostrado que estos fármacos son seguros en niños previamente sanos (Araujo 2020).

Estos niños parecen ser una población vulnerable a un potencial deterioro clínico en presencia de neumonía bilateral o síndrome de distrés respiratorio agudo causado por el SARS-CoV-2, especialmente aquellos con defectos cardíacos complejos no corregidos y reserva funcional cardiopulmonar disminuida. Además, incluso los pacientes con CHD corregida pueden presentar lesiones residuales relevantes, como lesiones valvulares residuales o de derivación, disfunción ventricular, insuficiencia cardíaca, arritmias, enfermedad vascular pulmonar o cianosis (Araujo 2020).

Además de la carga hemodinámica, algunos de estos niños pueden tener comorbilidades asociadas, como enfermedad pulmonar, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, secuelas neurológicas y alteración de la inmunidad asociada a posibles síndromes concomitantes (síndrome de Down, síndrome de DiGeorge, síndromes de heterotaxia con asplenia) (Araujo 2020).

Debido a la afectación miocárdica documentada de la infección por SARS CoV-2 tanto en adultos como en niños, y al aumento de la mortalidad observado en pacientes adultos con enfermedad cardiovascular preexistente y CC pediátrica con otras infecciones virales (influenza y virus respiratorio sincitial), existe la posibilidad de que la infección por SARS-CoV-2 produzca complicaciones cardíacas de nueva aparición o un empeoramiento del estado basal en esta población fundamental vulnerable. tener en Es cuenta que, al igual que en otras infecciones respiratorias virales, puede ser difícil diferenciar la neumonía de las complicaciones cardíacas en estos niños debido a una presentación superpuesta (Araujo 2020).

Por ejemplo, los niños con cardiopatía coronaria no cianótica con aumento del flujo sanguíneo pulmonar tienen frecuencias respiratorias en reposo más altas que el estándar, incluso en un estado basal, y algunos signos de dificultad respiratoria pueden ser secundarios a insuficiencia cardíaca (Araujo 2020).

Las condiciones médicas subyacentes reportadas con mayor frecuencia fueron enfermedad pulmonar crónica (28% incluyendo asma), obesidad (27%), condiciones neurológicas (22%) y condiciones cardiovasculares (18%). Sin embargo, estos informes no analizaron la asociación con los resultados. Hasta la fecha, solo un estudio observacional multicéntrico que solo incluyó 2 casos pediátricos se ha centrado en las características clínicas y los resultados en pacientes con CC infectados por SARS-CoV-2. Los autores encontraron que, de los 76 pacientes incluidos, las complicaciones cardiovasculares se encontraron principalmente en la CHD-COVID-19 (Araujo 2020).

Por lo tanto, el uso de los criterios clínicos recomendados para el ingreso hospitalario en niños con cardiopatía coronaria podría dar lugar a la hospitalización de muchos de ellos, que de otro modo podrían haber sido tratados en casa. Sorprendentemente, e la admisión de estos pacientes de alto riesgo debe sopesarse con el riesgo de infección nosocomial por SARS CoV-2, y la presencia de CHD no debe usarse de forma aislada para la hospitalización (Araujo 2020).

Las CC constituyen un grupo muy heterogéneo de pacientes y no todas las CC tienen el mismo riesgo de resultados adversos durante las infecciones virales. Cardiopatías genéticas: Las cardiopatías genéticas (GHD) representan un grupo muy heterogéneo de trastornos congénitos que afectan al músculo cardíaco (miocardiopatías) o al sistema eléctrico (canalopatías). De ellas, las condiciones más prevalentes en niños son el síndrome de QT largo (SQTL), la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC), el síndrome de Brugada, la miocardiopatía dilatada (MCD) y la miocardiopatía hipertrófica (MCH) (Araujo 2020).

Estas condiciones raras son a menudo la causa subyacente de arritmias potencialmente mortales, disfunción miocárdica, insuficiencia cardíaca y muerte cardíaca súbita en niños y adolescentes. El papel de la infección por SARS-CoV-2 en estas enfermedades aún no se conoce bien. La experiencia con COVID-19 en estos pacientes es incluso más escasa que la existente en pacientes con CC. Hasta la fecha, solo se halla 1 caso clínico de un lactante de 5 meses con antecedentes personales de MCD que presentó un empeoramiento de su estado cardíaco durante la infección por SARS-CoV-2, que le llevó a un paro cardíaco y muerte (Araujo 2020).

Por lo tanto, la identificación de casos de CC vulnerables es crucial para mejorar la eficiencia del manejo de esta población, evitando hospitalizaciones innecesarias y también el reconocimiento tardío de complicaciones potencialmente mortales en esta población. En ausencia de pruebas pediátricas sólidas, la estratificación del riesgo y otras recomendaciones se realizan actualmente en función de la clasificación anatómica y fisiológica de la CC en adultos. En resumen, cualquier niño con CC que requiera medicación por insuficiencia cardíaca o arritmia puede experimentar un empeoramiento de su estado clínico debido al impacto hemodinámico de la afectación pulmonar y la lesión miocárdica de la infección por SARS-CoV-2. Por otro lado, los niños con corrección quirúrgica completa y exitosa de la CC y sin necesidad de medicamentos cardíacos podrían ser manejados como niños sanos (Araujo 2020).

Este enfoque requiere una evaluación y un ajuste individuales para lograr la coherencia con las recomendaciones locales actuales. La evaluación especializada por parte del equipo de cardiología pediátrica podría ser fundamental para la adecuada selección de los casos que se beneficiarán de la hospitalización y más terapias que el oxígeno suplementario, como los medicamentos para la insuficiencia cardíaca (Araujo 2020).

Además del mayor riesgo de infección grave, los pacientes con CHD se enfrentan al tremendo impacto de la pandemia en las visitas ambulatorias y los programas quirúrgicos en todo el mundo. Para minimizar la propagación del SARS-CoV-2, las medidas preventivas extensivas son esenciales para estos pacientes. Al igual que la población general, los niños con CC y sus carreras deben adoptar medidas de distanciamiento físico y social, higiene meticulosa con lavado frecuente de manos y uso adecuado de mascarillas (Araujo 2020).

### **3.10 Descripción general de la carga de las cardiopatías congénitas y la vulnerabilidad**

Según los informes epidemiológicos conocidos hasta el momento, el virus SARS-CoV-2 ha tenido un mayor impacto en personas mayores de 60 años con enfermedades cardiovasculares (hipertensión arterial sistémica [HAS], IC), pulmonares (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, hipertensión pulmonar [HP]) y comorbilidades sistémicas (diabetes, cáncer). Sin embargo, a medida que se extendió la pandemia, comenzaron a reportarse casos de jóvenes y niños sin factores de riesgo aparentes (Araujo 2020).

Esto indica que el virus SARS CoV-2 puede afectar a cualquier persona, independientemente de su edad, sexo, raza, condición social y estado de salud. Diversas anomalías cardiovasculares, respiratorias y sistémicas convergen en casos de CC complejas, incluso si ya han sido reparadas. Los residuos y secuelas de cardiopatías congénitas, manifestadas como comunicación interauricular (CIA) o comunicación interventricular (CIV), insuficiencia valvular y arritmias, entre otras,

predisponen a anomalías hemodinámicas con repercusiones sistémicas que afectan la homeostasis cardiovascular hasta el punto de que cualquier noxa desestabilizará al individuo, con graves consecuencias (Araujo 2020).

### **3.11 Anomalías anatómicas, hemodinámicas y sistémicas que pueden tener un mayor riesgo**

Defectos del tabique interauricular o interventricular: Aquellos que son defectos grandes o medianos (no reparados) o residuales con cortocircuito hemodinámicamente significativo (QP: QS > 1,5 [flujo sanguíneo pulmonar: flujo sanguíneo sistémico, respectivamente. Provocan aumento del flujo pulmonar, congestión vascular, dilatación de las cavidades cardíacas e Hipertensión pulmonar (Araujo 2020).

- **Enfermedad valvular**

Presente en CC reparadas y no reparadas. Estos son un residuo muy común y una secuela después de la reparación de varios defectos cardíacos. Algunos de los más comunes incluyen insuficiencia pulmonar (PR) después de la reparación de tetralogía de Fallot (TF) o estenosis pulmonar congénita, insuficiencia aórtica en vuloplastia de válvula aórtica debido a estenosis congénita e insuficiencia tricuspídea en anomalía de Ebstein. Muchas de estas lesiones residuales se toleran bien en condiciones basales y se siguen durante años antes de la reparación definitiva (Araujo 2020).

- **Arritmias**

Tanto en niños como en adultos, las CC que causan la mayoría de las arritmias son la transposición clásica y corregida congénitamente de las grandes arterias, la tetralogía de Fallot, la anomalía de Ebstein y el ventrículo único. Las arritmias graves y persistentes afectan negativamente a la función cardíaca. Causan asincronía entre la contracción auricular y ventricular, afectando el llenado ventricular y el gasto cardíaco. Cuando las cámaras del corazón están dilatadas (Araujo 2020).

Informes recientes han documentado que el virus SARS-CoV-2 se asoció con arritmias en el 16,7 % de una cohorte de 138 pacientes en un hospital chino [32]. Se supone que con el sustrato arritmogénico de CC reparadas o no reparadas, la incidencia de arritmias graves podría ser mayor y más perjudicial. Los niños y adultos con CC también presentan diversas alteraciones electrolíticas (K, Mg, Ca) provocadas por la administración crónica de diuréticos que, junto con medicamentos como la cloroquina o los macrólidos (que se han utilizado para tratar infecciones virales por SARS-CoV-2 ), puede prolongar el intervalo QTc (intervalo QT corregido) y provocar arritmias graves (Araujo 2020).

Por lo tanto, la hipoxemia se manifiesta por una disminución de la saturación arterial de oxígeno a  $< 90\%$  con aire ambiente. Se considera grave cuando  $< 85\%$ . Esto es consecuencia de CC cianóticas no reparadas, cortocircuitos-venoso-arterial persistentes, CC de bajo flujo pulmonar, HP y síndrome de Eisenmenger (Araujo 2020).

Además, los radicales libres de oxígeno producidos durante el metabolismo aeróbico, incluidos los radicales hidroxilo (OH), los aniones superóxido ( $O_2^-$ ) y el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) son esenciales en muchos procesos, como en el sistema de activación intracelular, la inmunidad y la defensa contra microorganismos. Con concentraciones de oxígeno arterial más bajas, la cadena oxidativa y la respuesta inflamatoria a patógenos externos se ve disminuida, favoreciendo la multiplicación de bacterias y gérmenes anaerobios (Araujo 2020).

Curiosamente, una de las características de la infección viral por SARS-CoV-2 es la hipoxemia persistente, “hipoxia feliz”; se ha demostrado que, en las etapas iniciales de la infección, los pacientes experimentan una desaturación severa sin dificultad respiratoria [40]. Una reacción inflamatoria en la red de vasos sanguíneos pulmonares podría desencadenar una cascada de proteínas que estimularía la coagulación e impediría una adecuada oxigenación de la sangre. La hipoxia temprana desencadena una neumonía grave y la muerte (Araujo 2020).

### 3.12 Estado Pro-inflamatorio en cardiopatías congénitas

Las CC cianóticas y acianóticas tienen una mayor expresión de citoquinas como TNF- $\gamma$  e IL-6. Yilmaz E, et al. Demostraron la relación entre los niveles de grelina (un péptido de 28 aminoácidos que es un potente estimulador de la liberación de la hormona del crecimiento que se ha implicado en el control de la ingesta de alimentos y la homeostasis energética en humanos) en la cardiopatía coronaria y el TNF- $\gamma$  y la IL-6. Midieron los niveles séricos de grelina, TNF- $\gamma$  e IL-6 en 68 pacientes (47 pacientes con enfermedad coronaria acianótica y 21 con enfermedad coronaria cianótica) y en 25 sujetos de control. En comparación con los controles, los niveles séricos de grelina y TNF- $\gamma$  fueron significativamente más altos en pacientes con CC acianótica y cianótica ( $P < 0,0001$ ). En pacientes acianóticos y cianóticos, hubo una correlación positiva entre la grelina y el TNF- $\gamma$  ( $r = 0,485$ ,  $P < 0,05$  y  $r = 0,573$ ,  $P < 0,01$ , respectivamente) (Araujo 2020).

La relación entre la grelina y las citocinas puede explicarse por el posible efecto de la insuficiencia cardíaca congestiva crónica y la hipoxemia crónica del cortocircuito [46]. Otros estudios han mostrado evidencia creciente de que el nivel de citoquinas antiinflamatorias en la sangre tiene una asociación notablemente positiva con la cardiopatía coronaria (Araujo 2020).

En cuanto al estado proinflamatorio en las CC, no se sabe con certeza cuál sería su comportamiento en una infección por el virus SARS-CoV-2. Es probable que la expresión alterada de citocinas descrita desempeñe un papel en la respuesta inmunitaria y el fenotipo clínico. Sin embargo, por el momento no existen datos disponibles que respalden esto. Aun así, es importante entender que, para propósitos de interpretación clínica, los pacientes con CC tienen alteraciones en el nivel de citoquinas basales (Araujo 2020).

## **Capítulo IV: Abordaje terapéutico de pacientes pediátricos con enfermedades cardiovasculares e infección por SARS-CoV-2**

### **4.1 Tratamiento para pacientes pediátricos con SARS-CoV-2**

- **Antibióticos**

La administración antimicrobiana es crucial. No hay necesidad de tratamiento antibiótico de forma rutinaria. Debe evitarse el uso irracional de antibióticos (especialmente los de amplio espectro). Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente en caso de coinfección bacteriana. Si hay evidencia clínica o de laboratorio de infección bacteriana secundaria, se deben usar los antibióticos apropiados (Tezer y Bedir 2020).

- **Manejo para oxigenoterapia y soporte ventilatorio mecánico**

Los pacientes con dificultad respiratoria y enfermedad respiratoria aguda grave (IRAG), incluida la hipoxemia o el shock, deben recibir oxigenoterapia suplementaria de inmediato, con un nivel  $>94\%$ . Los niños con dificultad respiratoria grave, cianosis central, shock, coma o convulsiones deben recibir control de las vías respiratorias y oxigenoterapia. Se prefiere la cánula nasal en niños pequeños<sup>13</sup>. Se han utilizado oxígeno de alto flujo y ventilación con presión positiva no invasiva. Pero estos procedimientos pueden causar aerosolización y aislamiento específico (Tezer y Bedir 2020).

Cuando la dificultad respiratoria sigue aumentando a pesar de la oxigenoterapia estándar, se debe proporcionar apoyo ventilatorio/oxígeno avanzado. Si no es posible mejorar, se debe adoptar ventilación mecánica con intubación endotraqueal y una estrategia de ventilación pulmonar protectora (Tezer y Bedir 2020).

- **Interferón-γ2b**

Según la revisión de Chen en pacientes pediátricos, se puede aplicar la nebulización con interferón-γ2b (100 000–200 000 UI/kg para casos leves y 200 000–400 000 UI/kg para casos graves, dos veces al día durante 5 a 7 días) (Tezer y Bedir 2020).

- **Terapia antiviral**

No existe una terapia específica aprobada para COVID-19 para pacientes pediátricos. En algunos casos se probaron diferentes agentes, pero no hay suficientes datos para hacer recomendaciones generales para el uso de rutina. Según un informe reciente de Sanders, actualmente no existen terapias efectivas comprobadas para este virus, y el tratamiento más prometedor fue remdesivir (Tezer y Bedir 2020).

- **Lopinavir-Ritonavir**

La combinación de lopinavir y ritonavir parece tener poco o ningún papel en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2 (Tezer y Bedir 2020).

Este medicamento es un inhibidor de la proteasa y se usa principalmente para la infección por VIH. Según un estudio, tiene actividad in vitro contra el SARS-CoV y parece tener cierta actividad contra el MERS-CoV en estudios con animales. Sin embargo, no hubo una mejora significativa en los resultados clínicos o la mortalidad en un ensayo aleatorizado de 199 pacientes entre el grupo de lopinavir-ritonavir y los que recibieron el tratamiento estándar solo (Tezer y Bedir 2020).

Entre los pacientes que han ingresado en el hospital con COVID-19, el panel de directrices de la IDSA recomienda la combinación de lopinavir/ ritonavir solo en el contexto de un ensayo clínico (Tezer y Bedir 2020).

- **Remdesivir**

Remdesivir es un nuevo análogo de nucleótido que tiene actividad contra el SARS-CoV-2 in vitro y los coronavirus relacionados (incluidos el SARS y el MERS-CoV), tanto in vitro como en estudios con animales. También tiene una potente actividad in vitro contra el SARS-CoV-2, pero aún no está aprobado y actualmente se está probando en ensayos aleatorios en curso (Tezer y Bedir 2020).

Una serie de casos reciente de 53 pacientes con neumonía grave por COVID-19 que recibieron remdesivir bajo un protocolo de uso compasivo informó una mejoría clínica en el 68 % después de una mediana de seguimiento de 18 días, con una mortalidad del 13 % y un perfil de toxicidad generalmente aceptable. Sin embargo, no hubo un grupo de comparación de pacientes similares que recibieron atención estándar en las instituciones participantes (Tezer y Bedir 2021).

Aún no se ha establecido la eficacia en pacientes pediátricos ni la dosificación óptima. Un régimen de dosificación de 5 mg/kg/dosis iv una vez al día (máx.: 200 mg) el día 1, seguido de 2,5 mg/kg/la dosis iv una vez al día (máx.: 100 mg) se usó en 41 pacientes pediátricos (incluidos 2 recién nacidos) que recibieron remdesivir en un estudio de Ébola de fase 316. Se desconoce la duración óptima de la terapia para COVID-19 (Díaz et al. 2021).

- **Glucocorticoides**

La OMS y los CDC afirman que los glucocorticoides sistémicos no deben usarse en pacientes con COVID-19, a menos que haya otras indicaciones (p. ej., exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica). Una revisión pediátrica informa que pueden usarse en casos graves cuando están indicados, pero su eficacia necesita una evaluación adicional. Muchos estudios sobre el SARS y el MERS-CoV mostraron una falta de eficacia y posibles daños. El panel de la guía IDSA también desaconseja el uso de corticoides (recomendación condicional, muy baja certeza de la evidencia). La misma guía recomienda el uso

de corticoides solo para pacientes con SDRA por COVID-19 en el contexto de un ensayo clínico (Tezer y Bedir 2020).

- **Inmunomoduladores y hemoderivados evaluados en el tratamiento de Covid-19**

Hasta el momento no hay evidencia de algún beneficio en la inmunomodulación en COVID-19 leve a moderado. Sin embargo, en el caso de la enfermedad grave, existen ciertas situaciones en las que el paciente podría beneficiarse con el uso de inmunomodulación. Se ha propuesto su uso en el escenario clínico en que haya evidencia de hiperinflamación (clínicamente o por laboratorio) y de progresión de la enfermedad a un estado grave o crítico, como se muestra en la Corticosteroides. Los pacientes con COVID-19 desarrollan una respuesta sistémica inflamatoria que conduce a lesión pulmonar y disfunción multiorgánica, por lo cual se ha evaluado ampliamente el uso de esteroides (Comité/Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la AEP y AEPap 2022).

También en el estudio RECOVERY es un ECA multicéntrico realizado en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el cual se demostró que la mortalidad a 28 días era menor en los pacientes que recibieron dexametasona durante 10 días comparada con los que recibieron únicamente tratamiento de soporte. Estos beneficios fueron observados en los pacientes que recibían ventilación mecánica invasiva u oxígeno suplementario al momento de ser incluidos en el estudio; sin embargo, no hubo beneficio entre quienes no requerían oxígeno suplementario (Comité/Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la AEP y AEPap 2022).

Por lo tanto, la dosis es de 6 mg al día, VO o IV, durante 10 días o hasta el egreso. En caso de no encontrarse disponible podrá sustituirse por cualquier esteroide tomando en cuenta sus equivalencias, prefiriendo las de acción intermedia (prednisona y metilprednisolona).<sup>55</sup> Durante su uso se deben vigilar estrechamente los efectos adversos asociados como hiperglicemia, sobreinfección bacteriana, alteraciones

psiquiátricas y necrosis avascular (Comité/Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la AEP y AEPap 2022).

No obstante, no se recomienda su uso en pacientes no considerados graves. En cuanto a las indicaciones en niños, su eficacia y seguridad no han sido evaluadas en este grupo de edad. El estudio RECOVERY no incluyó suficientes pacientes pediátricos, además de que la mortalidad es significativamente menor; sin embargo, el uso de dexametasona podría ser benéfico en pacientes que requieren ventilación mecánica, aunque aún no se tiene información al respecto. Inmunoglobulina humana (no específica vs SARS-CoV-2). A pesar de los efectos ya conocidos de inmunomodulación de la inmunoglobulina, es poco clara la evidencia en el tratamiento para COVID-19, sobre todo en enfermedad leve o moderada. En pacientes pediátricos su uso es ampliamente conocido incluyendo la enfermedad de Kawasaki, considerándose generalmente segura. Ha sido utilizada como tratamiento del PIMS, especialmente en casos con Kawasaki-like (Comité/Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la AEP y AEPap 2022).

- **Plasma hiperinmune e inmunoglobulinas**

Los tratamientos para COVID-19 en las primeras etapas de la enfermedad siguen siendo difíciles de determinar. Pocas estrategias consiguen beneficios, varias han fracasado y otras permanecen en evaluación. Entre las estrategias que se están investigando está la administración de anticuerpos específicos que están presentes en el plasma de pacientes convalecientes. Las infusiones de plasma no se han asociado comúnmente con eventos adversos importantes y se han visto buenos resultados en pacientes que han tenido otras enfermedades víricas (Comité/Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la AEP y AEPap 2022).

En pacientes hospitalizados con COVID-19, respecto a la administración de plasma hiperinmune contra el SARS-CoV-2 parece importante determinar, en el caso de su utilidad, cuándo es el mejor momento de administración y qué concentraciones de

anticuerpos serían las más adecuadas para un tratamiento eficaz. La terapia con plasma hiperinmune se ha utilizado para tratar a pacientes con infecciones utilizando plasma extraído de pacientes recuperados. Este enfoque se ha evaluado en el tratamiento del SARS, Síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS), y Ébola, pero sin resultados definitivos (Comité/Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la AEP y AEPap 2022).

Al inicio de la pandemia, estudios de series de casos de China informaron mejores resultados después de la transfusión de plasma de convaleciente de COVID-19. La FDA aprobó el uso de emergencia de plasma hiperinmune para pacientes con COVID-19 grave o potencialmente mortal. La evidencia que respalda su uso en el tratamiento de COVID-19 sigue siendo limitada y, por lo tanto, su uso sigue siendo investigado. Además, no existe una estandarización basada en la evidencia para la selección de donantes, el control de calidad del plasma o las indicaciones de transfusión del receptor. Esto puede ayudar a explicar los variados efectos terapéuticos del plasma que se observan en una variedad de enfermedades infecciosas (Comité/Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la AEP y AEPap 2022).

Para abordar estos problemas, la OMS emitió una guía<sup>61</sup> sobre el uso de plasma hiperinmune en una pandemia, abogando por la estandarización en la selección de donantes y el control de calidad del plasma para maximizar la potencia terapéutica. Para esta revisión se buscaron estudios sobre uso de plasma hiperinmune e inmunoglobulinas intravenosas, de cualquier diseño para población pediátrica y de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con medidas de efecto clínicas para cualquier grupo de edad (Comité/Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la AEP y AEPap 2022).

- **Inhibidores de interleucina-1 (IL-1)**

No hay datos de ECA sobre el uso de inhibidores de IL-1 para el tratamiento de pacientes con COVID-19. Anakinra es un antagonista del receptor humano recombinante IL-1. Está aprobado por la FDA para tratar la artritis reumatoide y los

síndromes periódicos asociados con la criopirina, específicamente la enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal. Aun cuando su uso en niños con condiciones reumatológicas es amplio, no existe información sobre el tratamiento para COVID-19. Inhibidores de IL-6 (Montaño-Luna y Miranda-Novales 2021).

La interleucina IL-6 es un pleiotrópico, una citocina proinflamatoria producida por una variedad de tipos de células, incluidos los linfocitos, monocitos y fibroblastos. La infección por SARS-CoV-2 induce una producción de IL-6 dosis dependiente desde las células epiteliales bronquiales. La IL-6 está involucrada en la activación de células T, inducción de la secreción de inmunoglobulina, iniciación de la síntesis de proteínas de fase aguda hepática y precursor hematopoyético de la proliferación celular y estimulación de la diferenciación (Montaño-Luna y Miranda-Novales 2021).

La inflamación sistémica y falla respiratoria hipóxica asociada con COVID-19 puede estar asociada a un aumento en la liberación de citocinas traducido en los elevados niveles de IL-6 en sangre. En la actualidad, existen dos tipos de inhibidores de IL-6 aprobados: anticuerpos monoclonales antirreceptor de IL-6 (tocilizumab y sarilumab) y los anticuerpos monoclonales anti-IL-6 (siltuximab) (Montaño-Luna y Miranda-Novales 2021).

- **Pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2 y bloqueadores del receptor de la interleucina 6 (tocilizumab, sarilumab)**

Al comienzo de la pandemia de COVID-19, la gravedad de la infección y la ausencia de tratamientos eficaces motivó el uso de múltiples combinaciones terapéuticas sin evidencia alguna de eficacia y seguridad. En el curso clínico se observó que los pacientes con COVID-19 grave podían producir una cadena de liberación de citoquinas (“tormenta de citoquinas”), hallándose un nivel elevado de los niveles de interleucina-6 (IL-6). El tocilizumab (TCZ) es un anticuerpo monoclonal recombinante anti Inmunoglobulina (Ig) G1 humano que actúa uniéndose a los receptores de membrana de la IL-6. Su utilización ha sido aprobada para el tratamiento de varias enfermedades

inflamatorias. Al comienzo de la pandemia se propuso su utilización en el manejo de COVID-19 grave. Su utilización se asoció con una mejora de los resultados en pacientes con neumonía por COVID-19 grave. Para esta revisión se buscaron estudios aleatorizados (ECA) de tratamiento con TCZ en la neumonía por COVID-19 en población en cualquier grupo de edad (Comité/Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la AEP y AEPap 2022).

- **Tocilizumab**

Es un anticuerpo monoclonal inhi bidor del receptor de interleucina-6. En una revisión retrospectiva de 21 casos en quienes se administró tocilizumab, se demostró aparente mejoría clínica, radiológica, incremento de linfocitos y disminución de los niveles de proteína C reactiva; sin embargo, el estudio no comparó contra un grupo control y no se reportaron los efectos adversos (Comité/Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la AEP y AEPap 2022).

En otro estudio prospectivo que incluyó a 63 adultos hospitalizados con COVID-19 grave, y que tuvo como criterios de inclusión a aquéllos con proteína C reactiva elevada, alteraciones pulmonares, desaturación  $< 93\%$  al aire ambiente o  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{ mmHg}$ , así como ferritina, dímero D y deshidrogenasa láctica elevada, se les administró tocilizumab intravenoso o subcutáneo, y se observó la disminución de niveles de laboratorio y defervescencia. La tasa de mortalidad fue de 11%. No obstante, todos los pacientes recibieron tratamiento con inhibidor de proteasas. El autor reportó una asociación entre el uso de tocilizumab y la mortalidad reducida, aunque no hubo un grupo control para compararlo (Comité/Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la AEP y AEPap 2022).

Teniendo en cuenta lo anterior y los efectos adversos asociados como perforación gastrointestinal, reacciones a la infusión y hepatotoxicidad, se debe tener precaución en casos con trombocitopenia y neutropenia. Se requiere mayor cantidad de estudios para recomendar su uso, sobre todo en niños. Dada la poca experiencia, no se recomienda el uso de tocilizumab o sarilumab fuera del

contexto de un ECA (Comité/Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la AEP y AEPap 2022).

- **Anticoagulación**

Hasta el momento no se han documentado series de casos pediátricos que reporten complicaciones tromboembólicas, por lo que podría concluirse que el riesgo en niños es menor que el observado en adultos. A pesar de lo anterior, tomando en cuenta un consenso de expertos, se sugiere la administración de heparina de bajo peso molecular subcutánea (enoxaparina) dos veces por semana para profilaxis (si no existen contraindicaciones además de trombopprofilaxis mecánica) para niños hospitalizados con COVID-19 (incluyendo PIMS-TS) con niveles elevados de dímero D y factores de riesgo de trombosis (enfermedad oncológica activa, antecedentes personales o familiares de eventos tromboembólicos, obesidad), disfunción severa de ventrículo izquierdo (FE < 30%) o pacientes graves que no pueden deambular. Para niños con inestabilidad hemodinámica y afección renal, se sugiere heparina no fraccionada en infusión IV como profilaxis (Montaño-Luna y Miranda-Novales 2021).

En caso de enfermedad tromboembólica podría iniciarse tratamiento con ajuste de la dosis según los niveles de anti-Xa. En pacientes con profilaxis anticoagulante previa al ingreso, se debe considerar cambiar a dosis de tratamiento anticoagulante. El tratamiento tiene que ser indicado por un hematólogo pediatra y ser supervisado de manera estrecha (Montaño-Luna y Miranda-Novales 2021).

#### **4.2 Trombopprofilaxis/anticoagulación**

Se han descrito complicaciones cardiovasculares y enfermedad tromboembólica en pacientes con COVID-19, como expresión de un posible estado protrombótico; además del mayor riesgo de la tromboembolia venosa asociada al hospital, especialmente en pacientes inmovilizados en cuidados intensivos. En esta revisión no se han considerado los resultados de estudios observacionales descriptivos realizados en adultos (Comité/Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la AEP y AEPap 2022).

Se plantea la realización de ECAs para valorar el papel antitrombótico, antiinflamatorio y antiviral de la heparina en adultos con COVID-19, valorando la disminución de necesidad de intubación o muerte hospitalaria, en curso. En niños hay pocos casos pediátricos con COVID-19 que hayan desarrollado complicaciones de este tipo, por lo que parece que el riesgo es menor y según las recomendaciones de manejo de las sociedades científicas pediátricas, se podría considerar individualmente la profilaxis con heparina de bajo peso molecular y en caso de enfermedad tromboembólica cambiar a dosis de tratamiento (Comité/Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la AEP y AEPap 2022).

Respecto a otros fármacos modificadores de la enfermedad, potencialmente útiles, tampoco se ha encontrado información suficiente, aunque hay multitud de ensayos clínicos en curso, prácticamente de forma exclusiva en adultos (ivermectina...). 4.7.2. Soporte respiratorio. Con respecto al tratamiento de soporte del paciente pediátrico con compromiso respiratorio no se haya evidencia evaluable sobre la que emitir recomendaciones. Una revisión que analizó las opciones disponibles admitía la inexistencia de estudios prospectivos que hayan comparado las distintas estrategias (Comité/Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la AEP y AEPap 2022).

Posteriormente, un ECA ha comparado el soporte respiratorio con oxigenoterapia de alto flujo vs convencional en 220 pacientes adultos atendidos en urgencias o unidades de cuidados intensivos, observando una reducción del riesgo de VM con alto flujo (34,3% vs 51%). Esta evidencia resulta insuficiente para establecer recomendaciones en pacientes pediátricos (Comité/Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la AEP y AEPap 2022).

- **Bloqueo anti-TNF**

Infliximab se ha propuesto como una alternativa al tratamiento en los pacientes con EK resistente a IGIV, sin embargo, en los ensayos clínicos, aunque aceleró la mejoría

clínico-analítica, no modificó el pronóstico a nivel coronario a largo plazo. La experiencia en SIM-PedS es limitada (Asociación Española de Pediatría 2020).

#### **4.3 Tratamiento antitrombótico**

Hasta la fecha, hay pocos casos pediátricos con COVID-19 que hayan desarrollado complicaciones tromboembólicas, por lo que parece que el riesgo en niños es menor que el observado en adultos<sup>41</sup>. Se podría considerar individualmente la profilaxis con heparina de bajo peso molecular (enoxaparina) en caso de pacientes con enfermedad de base protrombótica o pacientes graves con imposibilidad de deambulación. En caso de enfermedad tromboembólica venosa habría que cambiar a dosis de tratamiento, con ajuste de la dosis según los niveles de anti-Xa. En los siguientes casos se considerará el uso de heparina de bajo peso molecular: a. Dímero D igual o superior a 6 veces su valor normal. b. Presencia de trombosis diagnosticada en el paciente. c. Paciente inmovilizado. d. Presencia de aneurismas gigantes. e. Disfunción severa del ventrículo izquierdo (Asociación Española de Pediatría 2020):

- Enoxaparina subcutánea 1 mg/kg/día (si insuficiencia renal con filtrado glomerular menor de 30 mL/min/m<sup>2</sup>, se utilizará una dosificación de 0,25 mg/kg/12 h). Control de anti-Xa a las 48-72h. Mantener hasta resolución del cuadro y hasta dímero D normalizado según valores de referencia en el centro de ingreso.
- Pacientes con tromboembolismo o sospecha de trombosis venosa profunda: enoxaparina 1 mg/kg/dosis cada 12 horas SC. En dosis de anticoagulación (0,5-1 de anti Xa). Control de anti-Xa a las 48h (ajuste de dosis según referencia). Se mantendrá durante todo el ingreso realizándose consulta al servicio de hematología de forma previa al alta.
- Tratamiento ácido acetil salicílico: Indicación antiinflamatoria: se utilizará en aquellos SIM-PedS que cumplan criterios de EK clásico o incompleto. Será

indicado junto con la IGIV. Se debe iniciar tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS) a 30-50 mg/kg/día cada 6 horas, vía oral, hasta que el paciente esté 48 horas afebril. En ese momento se disminuirá a dosis antiagregante, 3-5 mg/kg/día en una dosis oral. Se mantendrá esta dosis hasta 6-8 semanas del inicio de la enfermedad y tras comprobar la normalización del recuento plaquetario, reactantes de fase aguda y ecocardiograma. Indicación antiagregante: los SIM-PedS con afectación clínica grave, presencia de aneurismas, datos clínicos o analíticos de inflamación y/o trombocitosis superior a 700.000/mm<sup>3</sup> se valorará AAS a dosis antiagregante durante 6 semanas (confirmando ecocardiografía normal tras este periodo). Esta recomendación se realiza porque se ha descrito alteraciones coronarias también en pacientes sin características de EK o EK9.

- Tratamiento de rescate, ECMO Podrán ser candidatos a ECMO los pacientes con SIM-PedS que presenten un cuadro clínico refractario a las medidas convencionales máximas. Así, en caso de shock persistente (hipotensión mantenida pese a tratamiento máximo, bajo gasto cardíaco refractario y signos de hipoperfusión), con situación que se prevé reversible y que no presentan contraindicaciones absolutas para ECMO. Se seguirán las indicaciones y las contraindicaciones habituales<sup>42</sup>. Resultará fundamental derivar estos pacientes antes de que su condición haga imposible el transporte convencional. En estas ocasiones, valorar el transporte en ECMO con canulación en su hospital de origen por equipos entrenados. En los casos publicados la indicación de ECMO es hemodinámica, precisando ECMO venoarterial, en caso de bajo gasto con disfunción orgánica secundaria, IC < 2 L/min/m<sup>2</sup>, disfunción ventricular severa con FE < 30% con hipoperfusión tisular o hipotensión arterial para la edad refractarios a la optimización máxima del soporte convencional, especialmente si existe acidosis metabólica. La ECMO veno-venosa se considerará en la insuficiencia respiratoria refractaria al tratamiento convencional. En todos los casos se consultará el centro de referencia de ECMO, si no está disponible en nuestro centro, para su valoración. La cirugía de canulación es un procedimiento

de riesgo que requiere una adecuada protección de los equipos, sabiendo que las gafas lupa no sustituyen a las pantallas de protección. Se deben seguir los protocolos de ECMO habituales, prestando especial cuidado en la anticoagulación, dado que estos pacientes pueden tener un estado procoagulante. En general, los pacientes muestran mejoría en poco tiempo pudiéndose decanular tras unos días. Si esto no ocurre, se debe descartar la aparición de otras complicaciones.

#### **4.4 Efectos cardiovasculares de los medicamentos utilizados para el tratamiento de la COVID-19**

Una vez que se diagnostica la COVID-19 a un paciente con una enfermedad cardíaca subyacente, el manejo de la infección es similar al de la población general, con un enfoque particular en la vigilancia de los signos clínicos de insuficiencia cardíaca y arritmia ventricular. Actualmente, el tratamiento primario para la enfermedad de COVID-19 es el cuidado de soporte, asegurando una adecuada oxigenación, alivio sintomático con antipiréticos y soporte nutricional para el paciente (Rodriguez-Gonzalez et al. 2020).

Se ha resumido la evidencia real sobre la afectación cardiovascular en niños con COVID-19. Aunque la enfermedad respiratoria es la manifestación clínica dominante de COVID-19, los problemas cardiovasculares están surgiendo como una de las complicaciones más importantes de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes pediátricos. Como se describió anteriormente, los pacientes con enfermedades cardiovasculares preexistentes y con PMIS representaron respectivamente el 18 % y el 12 % de las muertes pediátricas asociadas con COVID-19 (Rodriguez-Gonzalez et al. 2020).

Sorprendentemente, PMIS tiene una tasa de mortalidad de aproximadamente diez veces con respecto a La mayoría de los niños se pueden manejar de forma conservadora y no requieren un tratamiento específico. En el caso de complicaciones cardiovasculares, el manejo debe realizarse siguiendo las guías y protocolos locales

vigentes para cada manifestación. En casos graves de COVID-19, tratamiento específico con fármacos antivirales (lopinavir/ritonavir, cloroquina/hidroxicloroquina) para controlar la replicación viral en estadios iniciales o fármacos inmunomoduladores (esteroides o tocilizumab) para controlar la respuesta hiperinflamatoria en estadios posteriores de la enfermedad puede ser considerado (Rodriguez-Gonzalez et al. 2020).

Sin embargo, estos medicamentos no se consideran el estándar de atención en este momento. En su mayoría son medicamentos fuera de etiqueta y en investigación con solo datos preclínicos positivos. Cabe destacar que muchas terapias específicas para la COVID-19 tienen efectos secundarios cardiovasculares potenciales, lo que puede aumentar aún más el riesgo de disfunción miocárdica y arritmias asociadas con la infección por SARS CoV-2 (Rodriguez-Gonzalez et al. 2020).

Existen circunstancias particularmente estresantes donde podrían ocurrir taquicardia paroxística, la digoxina y los diuréticos deben usarse con precaución. La acción de la digoxina depende de los niveles de potasio/calcio y puede producirse toxicidad en caso de vómitos o diarrea durante la COVID-19. Los diuréticos pueden provocar alteraciones en el desequilibrio electrolítico y deshidratación con efectos deletéreos para algunos pacientes (Rodriguez-Gonzalez et al. 2020).

Como no hay evidencia de los efectos nocivos de la mayoría de estos medicamentos en el contexto de COVID-19, la recomendación general es continuar con estos medicamentos a menos que aparezcan contraindicaciones o efectos secundarios. Al comienzo de la pandemia, han surgido preocupaciones sobre el potencial de eventos proarrítmicos debido al uso de fármacos que prolongan el QT, particularmente el uso combinado de cloroquina (CQ), HCQ y azitromicina (Rodriguez-Gonzalez et al. 2020).

Los autores de un pequeño estudio retrospectivo de un solo centro no encontraron riesgo de prolongación del intervalo QT o TdP en niños con COVID-19 bajo tratamiento con HCQ. Sin embargo, los pacientes incluidos no estaban gravemente afectados por la enfermedad, ninguno requería cuidados intensivos, presentaba comorbilidad

cardiovascular, tomaba medicamentos prolongadores del QT corregido, ni presentaba alteraciones iónicas (Rodriguez-Gonzalez et al. 2020).

Por lo tanto, se debe tener precaución al aplicarlos a pacientes con enfermedades cardíacas preexistentes. En ausencia de datos claros sobre beneficios y seguridad, se deben evitar las terapias asociadas con una mayor prolongación del intervalo QT y riesgo arrítmico, particularmente si se administran en combinación con fármacos inhibidores de CYP3A4. Si se considera que son beneficiosos, se debe realizar un abordaje paso a paso con la supervisión especializada del equipo de cardiología pediátrica para minimizar la aparición de toxicidad cardíaca (Rodriguez-Gonzalez et al. 2020).

En la tabla 5 se presentan los efectos cardiovasculares relacionados con medicamentos utilizados para tratamiento de infección por SARS-CoV-2.

**Tabla 5. Efectos cardiovasculares en medicamentos para COVID-19**

| Drogas              | Efecto adverso cardiovascular                                                                                                                                | Monitoreo cardiovascular                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hidroxiclороquina   | Vómitos con niveles bajos de potasio, prolongación del intervalo QT y TdP, anomalías de la conducción; Bloqueo cardíaco. Lesión miocárdica y miocardiopatía. | Controle el intervalo QTc, especialmente cuando se usa en combinación con otros medicamentos que prolongan el intervalo QT y medicamentos inhibidores de CYP3A4. Vigilar la función miocárdica mediante ecocardiografía y niveles de pro- BNP. |
| Azitromicina        | Prolongación del QT y TdP. Inhibidor moderado de CYP3A4.                                                                                                     | Controle el intervalo QTc, especialmente cuando se usa en combinación con otros medicamentos que prolongan el intervalo QT y medicamentos inhibidores de CYP3A4.                                                                               |
| Lopinavir/Ritonavir | Vómitos con niveles bajos de potasio. PR-prolongación. Prolongación del QT y TdP. Inhibidor principal de CYP3A4.                                             | Controle el intervalo QTc, especialmente cuando se usa en combinación con otros medicamentos que prolongan el intervalo QT y medicamentos inhibidores de CYP3A4.                                                                               |
| Remdesivir          | Datos limitados. Hipotensión severa y paro cardíaco después de la dosis de carga en pacientes con ébola. Posible inductor de CYP3A4.                         | Vigilar Hemodinámica con infusión. Cuidadoso con los pacientes inestables.                                                                                                                                                                     |
| Esteroides          | Exacerbación de Linfopenia. Puede incluir hipertensión.                                                                                                      | Vigilar Hemodinámica con infusión. Monitoree LVOTO en HCM por ecocardiografía. Cuidado en HCM.                                                                                                                                                 |
| Tocilizumab         | Hipertensión. Retención de volumen. Hipersensibilidad. Aumento del perfil lipídico.                                                                          | Vigilar Hemodinámica con infusión. Vigilar la isquemia miocárdica (ECG; Troponina). Cuidadoso en pacientes con disfunción miocárdica, dilatación de cavidades o edema pulmonar.                                                                |

Fuente: Tomado de Rodriguez-Gonzalez et al. (2020)

La terapia que bloquea los receptores IL-1 (anakinra) e IL-6 (tocilizumab) se ha utilizado en hasta el 14,5% de los casos de PMIS (Rodriguez-Gonzalez et al. 2020)

## **IV. CONCLUSIONES**

1. Se han propuesto 4 mecanismos fisiopatológicos que provocan enfermedad cardiovascular en pacientes pediátricos con SARS-CoV-2: lesión directa en células miocárdicas al unirse a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 en su superficie, alteración en el intercambio de gases alveolares con la consiguiente hipoxia y activación del metabolismo anaeróbico, causando acidosis metabólica, destruyendo así la bicapa de fosfolípidos de las membranas de las células miocárdicas, lesión miocárdica debido a un desequilibrio sustancial entre la demanda de oxígeno y su disponibilidad, así como también la entrada de iones de calcio directa a los cardiomiocitos, lo que a su vez es responsable de la apoptosis miocárdica.
2. Las principales enfermedades cardiovasculares asociadas a infección por SARS-CoV-2 fueron miocarditis, pericarditis, disfunción miocárdica, insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico, arritmia cardíaca, hipertensión pulmonar y prolongación del intervalo QT, apareciendo la mayoría en pacientes graves o en estado crítico.
3. Se identificaron que los factores de riesgo relacionados con mayor frecuencia a complicaciones cardiovasculares en edad pediátrica asociadas a SARS-CoV-2 son: ser de sexo masculino, edad media entre 6-11 años, ser de raza blanca, y presencia de enfermedad cardiovascular previa, así como padecer un trastorno inmune asociado.

4. Las complicaciones desarrolladas se describen con un aumento del 25% en el deterioro clínico en comparación con niños previamente sanos, especialmente aquellos con defectos cardíacos complejos no corregidos y reserva funcional cardiopulmonar disminuida, además de presentar disfunción ventricular, insuficiencia cardíaca, arritmias, enfermedad vascular pulmonar o aumento marcado de cianosis, así como un aumento del 3% de riesgo para el ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos pediátricos, comparado con niños previamente sanos.

## **V. RECOMENDACIONES**

1. Al Colegio de Médicos de Guatemala, capacitar al personal médico sobre la fisiopatología de las afecciones cardiovasculares desencadenadas por la infección por SARS-CoV-2, con el fin de definir claramente las complicaciones y aumentar la detección temprana de las mismas.
2. A las autoridades del Ministerio de Salud Pública de Guatemala, crear protocolos que incluyan la medición de biomarcadores cardíacos como Troponina I, Factor de Necrosis tumoral, Pro-BNP, ferritina, e Interleucina 6, ya que se consideran marcadores específicos de enfermedad cardiovascular asociada a SARS-CoV-2 en pediatría.
3. A los directores de los hospitales de la red nacional, establecer protocolos de ingreso de pacientes pediátricos a unidad de cuidados intensivos pediátricos con diagnóstico de SARS-CoV-2 que incluyan la realización de electrocardiograma, resonancia magnética cardíaca y ecocardiograma, con el fin de lograr detección oportuna de los casos y se permita el establecimiento temprano de medidas terapéuticas.
4. Al personal médico especialista en pediatría que labora en los hospitales de la red nacional, establecer programas de capacitación continua sobre manifestaciones extrapulmonares asociadas a SARS-CoV-2, ya que en su proyección más grave la mayoría presentan daño y lesión miocárdica, lo que aumenta el porcentaje de riesgo de muerte inminente.

## VI. REFERENCIAS

Alsaied, T., Aboulhosn, J. A., Cotts, T. B., Daniels, C. J., Etheridge, S. P., Feltes, T. F., Saidi, A., Gurvitz, M. Z., Lewin, M. B., Oster, M. E. y Saidi, A. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic implications in pediatric and adult congenital heart disease. *Journal of the American Heart Association*, 9(12), e017224. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32441586/>

Alvarado Amador, I., Bandera Anzaldo, J., Carreto Binaghi, L. E., Pavón Romero, G. F. y Alejandro García, A. (2020). Etiología y fisiopatología del SARS-CoV-2. *Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica*, 33(Supl. 1), s5-s9. <https://www.medigraphic.com/pdfs/infectologia/lip-2020/lips201b.pdf>

Arandia-Guzmán, J. y Antezana-Llaveta, G. (2020). SARS-CoV-2: estructura, replicación y mecanismos fisiopatológicos relacionados con COVID-19. *Gaceta Médica Boliviana*, 43(2), 170-178. <http://www.gacetamedicaboliviana.com/index.php/gmb/issue/view/10/9>



Araujo, J. J. (2020). Impact of the SARS-Cov-2 virus pandemic on children and adults with congenital heart disease: its burden and risk factors. *International Journal of Clinical Cardiology*, 7(Issue 4), 1-10. <https://clinmedjournals.org/articles/ijcc/international-journal-of-clinical-cardiology-ijcc-7-190.pdf>

Asociación Española de Pediatría. (31 de julio 2020). *Consenso nacional sobre diagnóstico, estabilización y tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS)*. <https://www.aeped.es/noticias/consenso-nacional-sobre-diagnostico-estabilizacion-y-tratamiento-sindrome-inflamatorio>

Bertoncelli, D., Guidarini, M., Della Greca, A., Ratti, C., Falcinella, F. F., Iovane, B., Dutto, M. L., Caffarelli, C. y Tchana, B. (2020). COVID19: potential cardiovascular issues in pediatric patients. *Acta Biomédica*, 91(2), 177-183. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i2.9655>

Comité/Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la AEP y AEPap. (2022). *COVID-19 en pediatría: valoración crítica de la evidencia*. Asociación Española de Pediatría. [https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/covid-19\\_en\\_pediatria\\_valoracion\\_critica\\_de\\_la\\_evidencia\\_actualizacion\\_autores\\_02-2022.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/covid-19_en_pediatria_valoracion_critica_de_la_evidencia_actualizacion_autores_02-2022.pdf)

Díaz Colina, J. A., González Gorrín, M. y López Hernández, I. C. (2021). COVID-19 en pediatría: ¿qué se sabe? *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 20(1), e3637. <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3637/2789>



Díaz-Castrillón, F. J. y Toro-Montoya, A. I. (2020). SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. *Revista Medicina & Laboratorio*, 24(3), 183-205. <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/05/1096519/covid-19.pdf>

Dionne, A., Sperotto, F., Chamberlain, S., Baker, A. L., Powell, A. J., Prakash, A., Castellanos, D. A., Saleeb, S. F., De Ferranti, S. D., Newburger, J. W. y Friedman, K. G. (2021). Association of myocarditis with bnt162b2 messenger RNA COVID-19 vaccine in a case series of children. *Journal of the American Medical Association Cardiology*, 6(12), 1446-1450. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34374740/>

García-Salido, A., De Carlos Vicente, J. C., Belda Hofheinz, S., Balcells Ramírez, J., Slöcker Barrio, M., Leóz Gordillo, I., Hernández Yuste, A., Guitart Padellans, C., Cuevas-Mons Tejedor, M., Huidobro Labarga, B., Vázquez Martínez, J. L., Gutiérrez Jimeno, M., Oulego-Erróz, I., Trastoy Quintela, J., Medina Monzón, C., Medina Ramos, L., Holanda Peña, M. S., Gil-Antón, J., Sorribes Ortí, C., Flores González, J. C., Hernández Palomo, R. M., ... y González Cortés, R. (2020). Severe manifestations of SARS-CoV-2 in children and adolescents: from COVID-19 pneumonia to multisystem inflammatory syndrome: a multicentre study in pediatric intensive care units in Spain. *Critical Care*, 24(666). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03332-4>

Gerotziafas, G. T., Catalano, M., Colgan, M. P., Pecsvarady, Z., Wautrecht, J. C., Fazeli, B., Olinic, D. M., Farkas, K., Elalamy, I., Falanga, A., Fareed, J., Coro., Bartolomew, R., Benczur, B., Bernardo, M. B., Renate, F., Cifkova., Cosmi, B., De Marchi, S., Dimakakos, E., Dimopoulos, M. A., ... y Zhai, Z. (2020). Guidance for the management of patients with vascular disease or cardiovascular risk factors and COVID-19: position paper from VAS-European Independent Foundation in Angiology/Vascular Medicine. *Trombosis and Haemostasis*, 120(12), 1597-1628. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1715798>



Hageman, J. R. (2021). Long COVID-19 or post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection in children, adolescents, and young adults. *Pediatric Annals*, 50(6):e232-e233. <https://journals.healio.com/doi/epdf/10.3928/19382359-20210519-02>

Malviya, A. y Yadav, R. (2020). COVID -19 pandemic and paediatric population with special reference to congenital heart disease. *Indian Heart Journal*, 72(Issue), 141-144. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2020.06.001>

- Mejicanos Quiñonez, J. A., Aguilar Llerena, E. A, y Girón Schoembeek de Santa Cruz, K. P. (2020). *Protocolo de diagnóstico y manejo de pacientes sospechosas y confirmadas de covid-19*. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social/Hospital de Ginecoobstetricia. <https://www.igssgt.org/wp-content/uploads/2020/09/Protocolo-de-diagnostico-t-manejo-de-pacientes-suspechosas-y-confirmadas-de-covid-19.pdf>
- Montaño-Luna, V. E. y Miranda-Navales, M. G. (2021). Actualización del manejo clínico de COVID-19 en pediatría: a un año de pandemia. *Revista Mexicana de Pediatría*, 88(1), 31-45. <https://doi.org/10.35366/99417>
- Pathangey, G., Fadadu, P. P., Hospodar, A. R. y Abbas, A. E. (2020). Angiotensin-converting enzyme 2 and COVID-19: patients, comorbidities, and therapies. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 320(3), L301-L330. <https://journals.physiology.org/doi/epdf/10.1152/ajplung.00259.2020> 
- Rodriguez-Gonzalez, M., Castellano-Martinez, A., Cascales-Poyatos, H. M. y Pérez-Reviriego, A. A. (2020). Cardiovascular impact of COVID-19 with a focus on children: a systematic review. *World Journal of Clinic Cases*, 8(21), 5250-5283. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i21.5250>
- Sanna, G., Serrau, G-, Bassareo, P. P., Neroni, P., Fanos, V. y Marcialis, M. A. (2020). Children's heart and COVID-19: up-to-date evidence in the form of a systematic review. *European Journal of Pediatrics*, 179, 1079-1087. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03699-0>
- Santos Santana da Silva, A. C., García Bezerra Góes, F., Faria da Silva, L., Johanson da Silva, L., Souza Bonifacio, M. C. y Cabral Banjar Coelho, Y. C. (2022). Children with congenital heart disease in COVID-19 pandemic times: an integrative review. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 75(1), e20201033. <https://www.scielo.br/j/reben/a/4BrMHZCQWNsPzhyKhK9v8FB/?lang=en>

She, J., Liu, L. y Liu, W. (2020). COVID-19 epidemic: disease characteristics in children. *Journal of Medical Virology*, 92(Issue 7), 747-754. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jmv.25807>

Sperotto, F., Friedman, K. G., Son, M. B. F., VanderPluym, C. J., Newburger, J. W. y Dionne, A. (2021). Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. *European Journal of Pediatrics*, 180, 307-322. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03766-6>

Tezer, H. y Bedir Demirdağ, T. (2020). Novel coronavirus disease (COVID-19) in children. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 50(SI-1), 592-603. <https://doi.org/10.3906/sag-2004-174>



Valverde, I., Singh, Y., Sanchez-de-Toledo, J., Theocharis, P., Chikermane, A., Di Filippo, S., Kucińska, B., Mannarino, S., Tamariz-Martel, A., Gutierrez-Larraya, F., Soda, G., Vandekerckhove, K., Gonzalez-Barlatay, F., McMahon, C. J., Marcora, S., Napoleone, C. P., Duong, P., Tuo, G., Deri, A., Nepali, G., Ilina, M., ... & Miller, O. (2021). Acute cardiovascular manifestations in 286 children with multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 infection in Europe. *Circulation*, 143(Issue 1), 21-32. <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050065>

Zachariah, P. (2022). COVID-19 in Children. *Infectious Disease Clinics of North America*, 36(Issue 1), 1-4. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S089155202100091X?via%3Dihub>



## VII. APÉNDICES

## Apéndice 1. Cronograma de actividades

| ACTIVIDADES                                          | TIEMPO  |   |   |   |       |   |   |   |       |   |   |   |      |   |   |   |       |   |   |   |
|------------------------------------------------------|---------|---|---|---|-------|---|---|---|-------|---|---|---|------|---|---|---|-------|---|---|---|
|                                                      | FEBRERO |   |   |   | MARZO |   |   |   | ABRIL |   |   |   | MAYO |   |   |   | JUNIO |   |   |   |
|                                                      | 1       | 2 | 3 | 4 | 1     | 2 | 3 | 4 | 1     | 2 | 3 | 4 | 1    | 2 | 3 | 4 | 1     | 2 | 3 | 4 |
| Inicio de la elaboración de la monografía.           |         |   |   |   |       |   |   |   |       |   |   |   |      |   |   |   |       |   |   |   |
| Elaboración del capítulo I.                          |         |   |   |   |       |   |   |   |       |   |   |   |      |   |   |   |       |   |   |   |
| Elaboración del capítulo II.                         |         |   |   |   |       |   |   |   |       |   |   |   |      |   |   |   |       |   |   |   |
| Elaboración del capítulo III.                        |         |   |   |   |       |   |   |   |       |   |   |   |      |   |   |   |       |   |   |   |
| Elaboración del capítulo IV.                         |         |   |   |   |       |   |   |   |       |   |   |   |      |   |   |   |       |   |   |   |
| Finalización de monografía y corrección por asesora. |         |   |   |   |       |   |   |   |       |   |   |   |      |   |   |   |       |   |   |   |
| Monografía concluida, revisión y ultima corrección.  |         |   |   |   |       |   |   |   |       |   |   |   |      |   |   |   |       |   |   |   |
| Entrega de la monografía finalizada a OCTGM.         |         |   |   |   |       |   |   |   |       |   |   |   |      |   |   |   |       |   |   |   |
| Presentación de la monografía finalizada.            |         |   |   |   |       |   |   |   |       |   |   |   |      |   |   |   |       |   |   |   |

## Apéndice 2. Recursos

| DESCRIPCIÓN DEL RECURSO                           | COSTO TOTAL       |
|---------------------------------------------------|-------------------|
| <b>Equipo técnico:</b>                            |                   |
| 1. Internet.                                      | Q 500.00          |
| 2. Computadora.                                   | Q 3000.00         |
| 3. Impresora.                                     | Q 800.00          |
| 4. Escáner.                                       | Q 25.00           |
| <b>Papelería y útiles:</b>                        |                   |
| 1. Tinta para impresión.                          | Q 200.00          |
| 2. Hojas papel bond tamaño carta.                 | Q 60.00           |
| 3. Lapiceros.                                     | Q 30.00           |
| 4. Folders.                                       | Q 20.00           |
| 5. Engrapadora.                                   | Q 30.00           |
| 6. Ganchos para folder.                           | Q 15.00           |
| 7. Saca bocados.                                  | Q 30.00           |
| 8. Encuadernados.                                 | Q 200.00          |
| <b>Recurso humano:</b>                            |                   |
| 1. Investigador.                                  | Q 1,000.00        |
| 2. Asesoría.                                      | Q 2,000.00        |
| 3. Asesoría para la elaboración de bibliografías. | Q 1,000.00        |
| <b>Gastos varios:</b>                             |                   |
| 1. Licencia para descarga de revistas médicas.    | Q 400.00          |
| <b>COSTO TOTAL</b>                                | <b>Q 9,310.00</b> |