

# Patrón Hematológico del Paciente Pediátrico en Estado Crítico con Infección por SARS-CoV-2

Arizmendi-Romero Jessica<sup>1</sup> Ramírez-González María M.,<sup>2</sup> L'Gamiz-Matuk Arnulfo.<sup>3</sup>

Médico General y residente de pediatría del Centro Médico Nacional "La Raza".<sup>1</sup>

Médico adscrito del servicio de Terapia intensiva pediátrica Centro Médico Nacional "La Raza" Pediatra y Subespecialista en Medicina crítica pediátrica.<sup>2</sup>  
CICSA Miembro del Centro de Investigación en Ciencias de la Salud Anáhuac, Médico General y Especialista en Epidemiología.<sup>3</sup>

## Resumen

### Introducción

En diciembre del 2019 se identificó por primera vez un brote de neumonía de etiología desconocida en la ciudad de Wuhan, China. El 9 de enero del 2020 se anunció que la causa era un coronavirus, que finalmente se nombró como SARS-CoV-2 por su homología genética con SARS-CoV. La enfermedad causada por este virus se denominó COVID-19, el periodo de incubación varía de 1-12.5 días y se transmite principalmente por gotas y por contacto directo. Bajo el contexto epidemiológico de esta pandemia no se cuenta con reportes en relación a las alteraciones hematológicas presentes en la biometría hemática de los pacientes pediátricos con COVID 19 a diferencia de la población de adultos donde ya se ha determinado a la linfopenia como un marcador predictivo positivo para la gravedad de la infección por COVID 19, y el cual es útil como factor pronóstico y de ingreso a terapia intensiva, aunado a otros cambios observados como son: leucocitosis con neutrofilia, trombocitopenia leve y anemia.

### Objetivo

Determinar el patrón hematológico del paciente pediátrico en estado crítico con enfermedad COVID-19.

### Material y métodos

Estudio descriptivo, transversal, observacional y retrospectivo. En forma consecutiva y por conveniencia se recolectó la información de los expedientes clínicos de pacientes pediátricos en estado crítico que ingresaron con diagnóstico de enfermedad COVID-19. Se tomó atención principalmente en el comportamiento de la biometría hemática de ingreso hospitalario, así como el comportamiento en los días consecutivos; se consignó el desenlace. Para el análisis de los datos obtenidos se empleó el programa estadístico SPSS versión 21.

### Resultados

21 pacientes divididos en 2 grupos: 47.62% (n=10) sobrevivientes y 52.38% (n=11) fallecidos. 28.57% (n=6) de los pacientes presentó leucopenia con una media de  $1150 \pm 1502$  cel/mcl; 76.19% (n=16) de los pacientes presentó leucocitosis con una media de  $24983 \pm 12301$  cel /mcl; la leucopenia aumentó 2.08 veces el riesgo de mortalidad (OR2.08, IC95% 1.01-4.26, p=0.072). 86.71% (n=18) de los pacientes presentó neutrofilia, así mismo 76.19% (n=16) presentó linfopenia durante el transcurso de la hospitalización; presentar linfopenia aumentó 3.1 veces el riesgo de mortalidad por COVID-19 (OR3.12, IC95%0.51-18.78, p=0.096).

### Conclusión

Se encontró que la linfocitosis con neutrofilia y linfopenia son los principales hallazgos en pacientes pediátricos críticos con esta enfermedad, además en nuestro estudio no solo mostraron ser las manifestaciones más frecuentes, sino que se asociaron con un aumento de la mortalidad por COVID-19.

*Palabras clave:* COVID-19 ; pediatría, UCIP; mortalidad.

## Abstract

### Introduction

In December 2019, an outbreak of pneumonia of unknown etiology was first identified in Wuhan City, China. On January 9, 2020, it was announced that the cause was a coronavirus, and which was eventually named SARS-CoV-2 for its genetic homology with SARS-CoV. The disease caused by this virus is called COVID-19, the incubation period varies from 1-12.5 days and is transmitted mainly by droplets and direct contact. Under the epidemiological context of this pandemic currently, it does not have reports in relation to the hematological alterations present in the blood biometrics of pediatric patients with COVID-19 unlike the adult population where lymphopenia has already been determined as a positive predictive marker for the severity of COVID-19 infection, Thus, it is useful as a prognostic factor and admission to intensive care, together with other changes observed such as: leukocytosis with neutrophilia, mild thrombocytopenia and anemia.

### Objective

To determine the hematological pattern of critically ill pediatric patients with COVID-19 disease.





Descriptive, cross-sectional, observational and retrospective study. Attention was paid mainly to the behavior of the blood biometrics of hospital admission, as well as the behavior in the consecutive days; The outcome was recorded. For the analysis of the data obtained, the statistical program SPSS version 21 was used.

## Results

21 patients divided into 2 groups: 47.62% (n=10) survivors and 52.38% (n=11) deceased. 28.57% (n=6) of patients presented leukopenia with a mean of  $1150 \pm 1502$  cell/mcl; 76.19% (n=16) of patients had leukocytosis with a mean of  $24983 \pm 12301$  cell/mcl; leukopenia increased the risk of mortality 2.08 times (OR2.08, 95%CI 1.01-4.26, p=0.072). 86.71% (n=18) of the patients presented neutrophilia, likewise 76.19% (n=16) presented lymphopenia during the course of hospitalization; presenting lymphopenia increased 3.1 times the risk of mortality from COVID-19 (OR3.12, CI95%0.51-18.78, p=0.096).

## Conclusion

Lymphocytosis with neutrophilia and lymphopenia were found to be the main findings in critically ill pediatric patients with this disease, and in our study they not only showed to be the most frequent manifestation, but were associated with an increase in mortality from COVID-19.

*Key words: covid-19; pediatrics; PICU; mortality*

## Introducción

En diciembre de 2019 se identificó por primera vez un brote de neumonía de etiología desconocida en un mercado de mariscos y animales exóticos en la ciudad de Wuhan, China. El 9 de enero de 2020 se anunció que la causa era un coronavirus, que inicialmente fue llamado nuevo coronavirus-2019 y que finalmente se nombró SARS-CoV-2 por su homología genética con SARS-CoV. La enfermedad causada por este virus se denominó COVID-19, el 11 de febrero de 2020.

El 11 de marzo de ese año, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la pandemia por SARS-CoV-2 debido al rápido aumento de casos en el mundo. Los coronavirus pertenecen a la familia Coronaviridae e infectan principalmente a aves y mamíferos; pueden modificarse debido a diversos eventos genéticos e infectar al humano, con un potencial epidémico-pandémico. Pertenecen al grupo de los betacoronavirus y su genoma codifica cuatro proteínas estructurales principales; la proteína S (Spike) es la encargada de unir el virus a los receptores de la célula huésped y facilitar su entrada a través de la membrana celular, además de las múltiples mutaciones identificadas hasta el momento en los genes que codifican esta proteína como la variante B, cuya transmisibilidad es aparentemente mayor en un 70% comparada con otras variantes. El periodo de incubación de SARS-CoV-2 varía de 1-12.5 días (promedio de 5-6 días) y se transmite principalmente por gotas. La propagación del virus ocurre a través del contacto persona a persona mediante la expulsión de gotas al hablar, toser o estornudar. En México, hasta el 15 de enero de 2021 se confirmaron 1,609,735 casos y 139,022 defunciones por COVID-19. De acuerdo con la Secretaría de Salud, los casos de niñas, niños y adolescentes en México reportados al 10 de enero de 2021 son de 40,770 casos. Existe evidencia de que el espectro clínico de COVID-19 en la edad pediátrica difiere de lo observado en adultos, habiéndose reportado casos en todos los grupos de edad, desde la etapa neonatal hasta la adolescencia. Los primeros reportes de países con tasas altas de infección registraron que sólo 2 a 4% fueron niños. La principal fuente de contagio la constituye un contacto domiciliario. Cai y colaboradores reportaron la primera serie de 10 casos de pacientes pediátricos hospitalizados en Shanghái. La mayoría de los casos se clasificaron como leves 43.1% y sólo 5.9% fueron graves.

Bajo el contexto epidemiológico de esta pandemia, actualmente no se cuenta con series que se enfoquen en reportar las alteraciones hematológicas de la biometría hemática e infección por COVID-19 en niños; en la población adulta, Huang et al y colaboradores, notificaron que los pacientes que cursan con síndrome respiratorio agudo grave por COVID-19, mostraron alteraciones en el recuento de glóbulos blancos, siendo en perspectiva 1 de cada 4 casos positivos confirmados por medio de PCR, donde se ha evidenciado que los pacientes cursan con leucopenia menor de 4 células/litro, en un 63%, y presentan linfopenia coexistente (recuento linfocitario menor de 1000 células/ litro). En un 45%, mientras que el 30% de esta cohorte presentaba un rango normal de leucocitos, y el 25% restante se encontraba con recuento leucocitario mayor a 10,000 células/ litro; así mismo este estudio mostró que los pacientes que cursaban con recuento leucocitario elevado y con linfopenia grave, tenían un desenlace fatal y un curso más agresivo de la enfermedad, con respecto al resto de pacientes. Otro estudio dado por Slomka et al corrobora estas manifestaciones con misma incidencia en sus evaluaciones.

Lui et al, confirma en su estudio que el 72% de los casos analizados contaba con rangos bajos de linfocitos asociados a neutrofilia y leucocitosis, y tuvieron una mayor proporción de síntomas graves de COVID-19 durante la etapa activa, lo que ha llevado a pensar que un recuento linfocitario menor de 1000 células/ litro puede considerarse un marcador clínico para realizar un diagnóstico integral como alteración hematológica secundaria en la infección por COVID-19 corroborando dicha asociación con el autor Zippi et al, con respecto a las anomalías celulares en el curso evolutivo por infección por COVID-19. Se comenta que debido a ello la linfopenia fue encontrada con mayor frecuencia como parte del estado clínico en los pacientes adultos con estancia en la unidad de cuidados intensivos, y que en niños se puede encontrar, pero en menor proporción, por lo que se menciona que esto podría ser correlacionado de manera directa con el grupo etario afectado. Zheng et al, menciona que este fenómeno de linfopenia inducida por infección por COVID-19 aún no tiene un mecanismo bien descrito pero de acuerdo a lo estudiado hasta hoy se debe a una destrucción linfocitaria por una tormenta de citocinas y por ende un estado proinflamatorio descontrolado, así como destrucción de los órganos linfoides directamente relacionados con la producción celular, dichas





presunciones son afirmadas ya que se ha determinado que el virus ataca directamente a los linfocitos T a través de la fusión de membrana mediada por la proteína S dependiente del receptor, que da como resultado el agotamiento de la capacidad citotóxica de los linfocitos. Lippi et al, realizó la revisión de 4 metaanálisis donde se describió que el nivel de hemoglobina con tendencia a la anemia severa era un marcador de severidad de la enfermedad por COVID-19, pese a que es la anomalía más frecuentemente encontrada en esta línea celular. Se ha descrito que esto debe interpretarse de manera conservadora ya que en muchos casos estos valores pueden obedecer directamente a enfermedades coexistentes a la infección en la gran mayoría de los casos. Este mismo autor postula en una revisión de un estudio de cohorte realizado, el cual ha manejado que en el mayor volumen de pacientes la presencia de plaquetopenia puede ser un marcador de la severidad de la enfermedad ya que su presencia en los pacientes de la unidad de cuidados intensivos se correlacionaba con su estado de gravedad; pese a que estos datos deben ser tomados con reserva ya que puede estar supeditado a las condiciones adyacentes a la enfermedad, se ha propuesto que esto se explica ya que otras infecciones de origen viral tienen tendencia a cursar con esta alteración por un consumo plaquetario masivo secundario al estado proinflamatorio, en esta cohorte de 1099 pacientes, el 63% cursó con plaquetopenia con una media de recuento plaquetario de 130 mil células/litro. Otro metanálisis realizado por Ariunzaya et al demostró que pese a que múltiples cohortes discrepan en cuanto al rango de plaquetopenia que refleja un patrón de severidad para COVID-19, esta condición se presenta en la mayoría de los casos en rangos leves y se encuentra asociada en mayor proporción a eventos trombóticos, con respecto a los hemorrágicos.

En otro estudio realizado por Fan et al, en la región de Singapur se demostró que la linfopenia menor a 500 células/litro, predisponía a los pacientes a cursar con síntomas de gravedad y por lo tanto era un indicador para su ingreso a la unidad de cuidados intensivos, así mismo mencionan una disparidad probablemente relacionada con la etnia con respecto a estudios realizados en población China donde el valor de linfopenia era mayor; se menciona que la trombocitopenia leve fue el segundo marcador hematológico más frecuentemente encontrado en su población estudiada. Particularmente en el grupo estudiado en la unidad de cuidados intensivos se observó un decremento paulatino de la hemoglobina con respecto del grupo ambulatorio y tendencia a la neutrofilia con respecto a los días de estancia, lo cual pudiera sugerir alguna infección sobreañadida a la propia infección y condiciones adyacentes a la enfermedad. En el estudio de Tan et al, se describe el análisis de 12 casos de pacientes fallecidos por neumonía por COVID-19 confirmada por PCR y la realización de un seguimiento por biometría hemática a lo largo del curso de la enfermedad mostrando que el porcentaje de linfocitos se redujo a menos de 5%, durante las primeras dos semanas de evolución, realizando esta concordancia observaron que es posible clasificar el estado de gravedad asociado a la curva de evolución de descenso de linfocitos, determinando que aquellos que cursaban con porcentaje inicial de linfocitos mayor de 20% cursaban con síntomas moderados, mientras que aquellos con porcentaje menor de 20%, cursaban con afección grave y por ende ameritaban ingreso a la unidad de cuidados intensivos. Encontrando esta situación antes mencionada, dentro de su grupo de estudio lograron validar esta clasificación para en base a este análisis brindar el tratamiento propio para cada paciente, y confirmar algunas hipótesis señaladas en estudios mencionados

sobre la fisiopatogenia de la linfopenia como marcador de gravedad en COVID-19, donde se presumía que los pacientes que se encontraban en la unidad de cuidados intensivos cursando con hiperlactatemia refractaria a tratamiento tenían conteo celular linfocitario menor, este hallazgo se observó en este estudio y se confirmó la teoría de que este mecanismo es otra posible causa que genera supresión en la proliferación linfocitaria.

En el estudio de Liu et al, se demostró que los pacientes con datos de severidad por COVID-19, mostraban un descenso linfocitario durante los primeros 3 días de iniciada la infección asociado a leucocitosis, con un pico en ambos ítems aproximadamente entre el día 5 y 7 de infección, logrando una regulación con tendencia a los valores encontrados en pacientes sin criterios de severidad al día 16 postinfección. En esta cohorte decidieron realizar citometría de flujo para medir subpoblaciones específicas de linfocitos, encontrando en el análisis una disminución considerable en linfocitos TCD3+ y TCD8+, siendo estas variantes las de mayor afectación, lo cual coincide con el estudio realizado por Deishad quien correlaciona el rol de la linfopenia y la afectación por COVID-19 a sitios diana de generación de células linfocitarias. En otro estudio realizado por Liu et al, se demostró lo antes señalado, y se determinó que la afectación linfocitaria a las células T, se aumenta con respecto al rango de edad, con un déficit linfocitario más severo a partir de los 60 años, lo que explica por qué, incluso en las presentaciones graves de la enfermedad los pacientes pediátricos tienen una ventaja significativa para lograr mejores desenlaces. Esto fue corroborado en las cohortes más grandes realizadas en niños hasta el momento de Wu et al y Dong et al.

El presente estudio tuvo como objetivo determinar el patrón hematológico del paciente pediátrico en estado crítico con enfermedad por COVID-19.

## Material y metodos

Se realizó un estudio observacional, de tipo descriptivo, transversal y retrospectivo, evaluando a pacientes ingresados a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Centro Médico Nacional "La Raza" con diagnóstico de Infección grave por virus SARS-CoV-2, en el periodo de abril del 2020 a diciembre del 2021.

El muestreo realizado fue de índole no probabilístico de casos consecutivos, se revisaron expedientes clínicos desde el año 2020 al 2021.

### Criterios de inclusión

Pacientes de cualquier sexo, de edad de 0 a 18 años con enfermedad subyacente de cualquier tipo, activa que desarrollaron COVID-19 con prueba de PCR para SARS-CoV2 positiva y que contaran con biometría hemática inicial al cuadro infeccioso.

### Criterios de exclusión

Pacientes con casos sospechosos, pero con prueba PCR SARS-CoV2 negativa, y que no cuenten con biometría hemática inicial documentada en expediente clínico.

Previo al inicio del estudio el protocolo se sometió a evaluación por el Comité de Investigación y Ética del Hospital.

### Recolección de datos

Se realizó la recolección de datos por medio de hoja de recolección; durante su realización, este protocolo protegió la





confidencialidad de los datos personales de los pacientes y dado que se utilizaron únicamente expedientes, se asignaron iniciales en la hoja de recolección con la finalidad de que no contenga los datos personales del paciente.

### Análisis estadístico

El análisis realizado fue de tipo descriptivo, calculando medidas de tendencia central y de dispersión, de acuerdo con la escala de medición de las variables. Las variables cualitativas se presentan como frecuencias simples y porcentajes. Para las cuantitativas, tomando en cuenta su tipo de distribución, se presentan como promedio o mediana, como medida de tendencia central, y desviación típica o valores mínimo y máximo como medidas de dispersión.

Para el análisis de los datos obtenidos se empleó el programa estadístico SPSS versión 21.

### Resultados

Se realizó análisis de 21 pacientes pediátricos admitidos a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCIP) con infección por SARS-COV-2 en estado crítico (n=21), para fines de la investigación de dividió la muestra en 2 grupos según el estatus al alta del paciente: 47.62% (n=10) sobrevivientes y 52.38% (n=11) fallecidos.

La media de edad de la población fue de 8±15.6 años (0-15 años), 66.67% (n=14) fueron del sexo masculino y 33.33% (n=7) femenino; 57.14% (n=12) de los pacientes se encontraron con estado nutricional normal, 4.76% (n=1) con desnutrición aguda, 23.81% (n=5) desnutrición crónica agudizada y 14.29% (n=3) desnutrición crónica armonizada. No se encontró diferencia significativa en la edad (p=0.085), sexo (p=0.771) o estado nutricional (p=0.867) entre los pacientes fallecidos y sobrevivientes.

En la sintomatología 33.33% (n=7) de los pacientes fueron asintomáticos, 4.76% (n=1) con estado severo y 61.9% (n=13) en estado crítico; el 100% (n=21) de los pacientes requirió oxígeno suplementario e ingreso a la UCIP, la media para el tiempo de inicio de los síntomas fue de 4.90±4.5 días (0-18), 90.48% (n=19) presento síntomas digestivos. No se encontró diferencia significativa en la gravedad del cuadro al ingreso (p=0.100), días de inicio de los síntomas (p=0,077) o la presencia de síntomas digestivos (p=0.946) entre los grupos; el presentar síntomas digestivos no se asoció con la mortalidad por COVID-19 (OR=1.05, IC95%0.24-4.48, p=0.943).

En relación con el diagnóstico 23.81% (n=5) fueron casos sospechosos no confirmados y 76.19% (n=16) casos confirmados, en el análisis radiológico 76.19% (n=16) de los pacientes presentaron signos radiológicos respiratorios, 33.33% (n=7) presentaron estudios epidemiológicos positivos para contagios y 47.62% (n=10) presentaban alguna alteración en el sistema inmunológico; la media para los días de estancia hospitalaria fue de 14.23±8.36 días (1-31) y para la ventilación mecánica fue 12.90±8.76 días. No se encontró diferencias significativas en las variables relacionadas con el diagnóstico entre los grupos (p>0.05), presentar inmunodepresión no se asoció con la mortalidad por COVID-19 en pacientes pediátricos (OR=0.91, IC95%0.403-2.08, p=0.83).

### Estado Hematológico del Paciente con COVID-19

En la evaluación hematológica del paciente COVID-19 se encontró que la media para los leucocitos presentados durante la estancia hospitalaria fue de 20,484±13696 (8000-60,710), para la mínima la media fue de 5999±3819 (1000-13020); 28.57% (n=6) de los pacientes presentó leucopenia con una media de 1150±1502 cel/ mcl; 76.19% (n=16) de los pacientes presentó leucocitosis con una media de 24983±12301 cel /mcl. No se encontró diferencia significativa en los valores mínimos (p=0.115) o valores máximos (p=0.458) de leucocitos, no obstante se encontró diferencia en la frecuencia de leucocitosis entre los grupos (p=0.012); presentar leucocitosis aumentó 1.83 veces la probabilidad de supervivencia a COVID-19 (OR1.83, IC95% 1.06-3.14, p=0.0146), mientras que la leucopenia aumentó 2.08 veces el riesgo de mortalidad (OR2.08, IC95% 1.01-4.26, p=0.072).

En el diferencial hematológico la media para los valores máximos de neutrófilos fue de 16772±11664 células, para los valores mínimos fueron 3824±2823 cel; 86.71% (n=18) de los pacientes presentó neutrofilia, 28.57% (n=6) neutropenia sin diferencia entre grupos (p>0.05). La media para la cifra máxima presentada de linfocitos fue de 3142±3039 células, para la cifra mínima fue de 689±641 células, 42.86% (n=9) presentó linfocitosis, así mismo 76.19% (n=16) presentó linfopenia durante el transcurso de la hospitalización, se encontró diferencia significativa en los niveles mínimos de linfocitos entre los grupos (p=0.025), el presentar linfopenia aumentó 3.1 veces el riesgo de mortalidad por COVID-19 (OR3.12, IC95%0.51-18.78, p=0.096). En relación con los monocitos la media para el valor máximo fue de 1571±1897 células y valor mínimo de 299.5±327 células, 66.67% (n=14) presentó monocitosis, se encontró diferencia en la monocitosis entre los grupos (p=0.030), presentar monocitosis disminuyó el riesgo de mortalidad por COVID-19 (OR 0.41, IC95%0.19-0.89, p=0.030).

En el resto de los biomarcadores evaluados se encontró que 47.62% (n=10) presentaron PCR elevada (enzima de 10ng/dl), 40% (n=4) de los pacientes sobrevivientes y 54.55% (n=6) de los pacientes fallecidos (p=0.529) la media para los valores de procalcitonina fue 75.52±166.61, 100% (n=21) presento niveles elevados de procalcitonina; la media para el valor de ferritina fue de 1899±3675 ng/ml, 90.48% (n=19) presentó niveles elevados de ferritina; no se encontró asociación entre el valor de ferritina y la mortalidad por COVID-19 (OR0.47, IC95%0.29-0.76) la media para el valor dímero D fue 1811±2248, 100% de los pacientes presentó valores de dímero D mayores a 500ng/ml.

90.48% (n=19) de la población presentó sepsis; 28.57% (n=6) falla orgánica múltiple; el presentar falla orgánica múltiple aumentó 2.08 veces el riesgo de mortalidad por COVID-19 (OR2.08, IC95% 1.01-4.26, p=0.072).

### Discusión

Hasta el momento existe evidencia de que el espectro clínico de la enfermedad por COVID-19 en la edad pediátrica difiere a lo observado en adultos; los primeros reportes de la infección registraron que solo el 2.4% de los casos fueron pacientes pediátricos, aunque estudios iniciales demuestran que el curso de la enfermedad es generalmente leve en comparación con los adultos, reportes existentes revelan cuadros graves en pacientes pediátricos.





Se cree que la expresión limitada de la enzima convertidora de angiotensina en la infancia, (principal enzima diana de la COVID-19); un periodo en que los pulmones están en desarrollo podría proteger a los niños de las formas más graves de COVID-19. Estudios preliminares han afirmado que la mayoría de las muertes causadas por la COVID-19, se asocia frecuentemente a la presencia de alteraciones en la coagulación, las cuales están relacionadas con la progresión y gravedad de la enfermedad. Bajo el contexto epidemiológico de esta pandemia y su baja afectación en la población pediátrica actualmente, no se cuenta con series que se enfoquen en reportar las alteraciones hematológicas de la biometría hemática e infección por COVID 19 en niños.

Los descubrimientos que se han realizado en patrones de laboratorio en pacientes pediátricos con COVID-19 no son específicos, como se esperaba en enfermedades virales; sin embargo, varios trastornos hematológicos han sido descritos en esta enfermedad, siendo variables y no concluyentes en la mayoría de los estudios, probablemente por el número de pacientes analizados y presentaciones clínicas más leves.

El estudio realizado por Enríquez et al, en 54 pacientes pediátricos a los cuales se les realizó biometría hemática, encontró que solo en 28% de los pacientes estudiados hubo alteraciones en la biometría; en este estudio se encontró que 14.81% de los pacientes presentaban leucopenia, linfopenia en 12.96% y neutropenia en 12.96%; además los resultados observados no se correlacionaron con la severidad y/o mortalidad por COVID-19 en esta población. Sun et al, en un estudio similar donde se evaluaron las características clínicas de pacientes pediátricos graves con enfermedad por COVID-19 los hallazgos de laboratorio revelaron recuentos de leucocitos, linfocitos, neutrófilos, plaquetas y hemoglobina normales o levemente incrementados.

Por otro lado, Liguero et al, en una revisión sistemática donde se incluyeron 38 estudios y más de 650 pacientes pediátricos encontró alteraciones hematológicas hasta en el 31% de los casos. Las alteraciones más comúnmente encontradas fueron la neutropenia 17.1%, leucopenia 13.3% y linfopenia o neutropenia en 31% de los casos. Uno de los hallazgos en el hemograma que llama la atención en relación con los demás en la población pediátrica, es la linfopenia.

Xu et al, en los hallazgos patológicos de COVID-19 asociados con síndrome de dificultad respiratoria aguda, encontró la linfopenia como una característica común de este tipo de pacientes; en su estudio clasificó la linfopenia como un factor crítico asociado con gravedad y mortalidad de la enfermedad. Jing et al por su parte, demostró que los pacientes con datos de severidad por COVID 19 mostraban un descenso linfocitario durante los primeros 3 días de iniciada la infección asociada a leucocitosis, con un pico en ambos ítems aproximadamente entre el día 5 y 7 de infección. Montoya et al, en otro estudio realizado en población pediátrica encontró que los pacientes con un recuento linfocitario más bajo al diagnóstico se correlacionaron con mayor riesgo de severidad del Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA) por COVID-19.

Los resultados observados en este estudio son similares a los trabajos previos mencionados; en nuestro estudio al igual que Zhe et al encontramos que la linfopenia fue una de las manifestaciones hematológicas más frecuentes en pacientes pediátricos con COVID-19 al presentarse en 76.19% de la población, además

se asoció con un aumento de 3 veces el riesgo de mortalidad de estos pacientes. La neutrofilia también fue un hallazgo común en nuestro estudio presente en más del 80% de los pacientes, además en nuestro estudio destacó la presencia de monocitosis como un factor que disminuye la mortalidad por COVID-19; pese a contar con escasos estudios para comparación de los resultados aquí observados, parecen mostrar alteraciones características en pacientes pediátricos con COVID-19.

Estudios preliminares han afirmado que la mayoría de las muertes causadas por el COVID-19, se asocian frecuentemente a la presencia de alteraciones en la coagulación, las cuales están relacionadas con la progresión y gravedad de la enfermedad. El dímero D es uno de los principales biomarcadores específicos en la formación y degradación de los coágulos de fibrina que se ha asociado con una mayor mortalidad por COVID-19. Moreno et al, en una revisión sistemática donde se incluyeron más de 24 ensayos clínicos donde se evaluó la asociación del dímero D con la mortalidad y evolución de la COVID-19 encontró que el dímero D en pacientes con COVID-19 se asocia a mayor gravedad, progresión de la enfermedad, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y muerte (OR12.3, IC95% 1.71-85.8).

Estos resultados fueron replicados por varios autores; Huang et al, en una serie de 41 pacientes hospitalizados, determinó que los valores de dímero D en los pacientes con una enfermedad grave fueron hasta cinco veces superiores que en aquellos que no ingresaban en la unidad de cuidados intensivos; en general la revisión bibliográfica soporta dos teorías relacionadas con el dímero D, la primera línea de investigación señala que los niveles elevados de dímero D se asocian con mayor riesgo de mortalidad y gravedad de la COVID-19, los estudios mencionados anteriormente establecen un aumento en el riesgo de mortalidad de 5-12 veces; los resultados observados en nuestro estudio son acordes a la literatura mencionada en nuestro estudio, los niveles elevados de dímero D por encima de valores mayores a 500ng/ml se presentaron en el 100% de la población pediátrica.

Otros de los parámetros estudiados como factores pronósticos para mortalidad por COVID-19 es la ferritina sérica. Estudios afirman una supervivencia disminuida y mal pronóstico en pacientes con COVID 19 y cifras de ferritina mayores de 1,000 ng/ml. Moreno Galicia et al, en estudio realizado con la finalidad de evaluar la ferritina sérica medida al ingreso como predictor de evolución en la UCI, encontró que la presencia de ferritina mayor de 1,100 ng/ml tiene una sensibilidad de 72.73%, especificidad de 73.08%, LR + de 2.70 y LR - de 0.37 para el ingreso a UCI, así mismo la presencia de ferritina mayor de 2,507 ng/ml tiene una sensibilidad de 50%, especificidad de 88.89%, LR + de 4.5 y LR - de 0.56 ya que este valor se asoció con 8 veces más riesgo de mortalidad en pacientes ingresados a UCI. Resultados similares se observaron en el estudio realizado por Lino et al, en un estudio realizado a 97 pacientes cuya finalidad era establecer asociación entre los niveles de ferritina y la mortalidad por COVID-19; en este estudio Lino encontró que los niveles de ferritina por encima de 1873 ng/ml al momento del ingreso hospitalario aumentan 6 veces el riesgo de mortalidad por COVID-19.

Ahmed et al, mostró resultados similares pero con cifras de corte superiores a 574.5ng/ml (OR 7.2). En general en la bibliografía revisada se acepta que la ferritina sérica elevada aumenta el riesgo de mortalidad por COVID-19; los resultados de nuestro estudio mostraron cifras similares mayores a 250ng/ml en más del 90.48%





(n=19) de los pacientes pediátricos sin embargo a diferencia de la literatura observada no se encontró asociación entre el valor de ferritina y la mortalidad por COVID-19 (OR0.47, IC95%0.29-0.76).

## Conclusión

Los resultados observados en nuestro estudio mostraron características en el patrón hematológico del paciente pediátrico con COVID-19; en nuestro estudio se encontró que la linfocitosis con neutrofilia y linfopenia son los principales hallazgos en pacientes pediátricos críticos con esta enfermedad, y que no solo mostraron ser la manifestación más frecuente, sino que se asociaron con un aumento de la mortalidad por COVID-19.

Ante evidencia cada vez más accesible se recomienda la realización de estudios futuros que comprueben la reproductibilidad de los resultados, además se sugiere la ampliación de la muestra para aumentar el poder estadístico.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés alguno. La elaboración del manuscrito no requirió financiamiento alguno.

## Acknowledgements:

We thank the support of the authorities of the CICSA Universidad Anáhuac México for the facilities provided for the realization of this investigation and Hospital General "La Raza".

Ethical Disclosures: Protection of human and animal subjects. The authors declare that no experiments were performed on humans or animals for this study. Confidentiality of data. The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data. Right to privacy and informed consent. The authors have obtained written informed consent of the patients or subjects mentioned in the article. The corresponding author is in possession of this document. Conflict of interest: None

## Referencias bibliográficas

1. Montañó V, Miranda M. Actualización del manejo clínico de COVID-19 en pediatría: a un año de pandemia. *Rev Mex pediatría* 2021; 88(1): 31-45.
2. Slomka, A; Kowalewski M, Zenanowska E. (2020). Coronavirus Disease 2019 (COVID 19): A Short Review on Hematological Manifestations Pathogens (Basel, Switzerland. 9(6), 493. <https://doi.org/10.3390/pathogens9060493>.
3. Huang C; Wang Y, Li X, et al. Clinical Features of Patients infected with 2019 Novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020, 395, 497-506.
4. Zini G, et al. Morphological anomalies of Circulating blood cells in Covid 19. *Am. J Hematol.* 2020, 95, 870- 872.
5. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020; 506:145-8.
6. Zheng M, Gao Y, et al. Funcional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID 19. *Cell. Mol. Immunol.* 2020, 17, 533-535.
7. Lippi G, Mattiuzzi C, Hemoglobin value may be decreased in patients with severe coronavirus disease 2019, *Hematol. Transfus, Cell Ther.* 2020, 42, 11-117.
8. Lippi G, Plebani M, et al. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019. (COVID-19) Infections: A meta- Analysis. *Clin. Chim. Acta* 2020, 506, 145-148.
9. Araunzaya et al. Hemostatic laboratory derangements in Covid 19 with focus on platelet count, *Platelets*, 2020 31:6. 740-745.
10. Fan B, et al. Hematologic parameters in patients with Covid 19 infection. *American journal of Hematology.* 95 (6), E 131- E134, <https://doi.org/10.1002/ajh.25774>.

11. Tan L, et al. Lymphopenia predicts disease severity of Covid-19: a descriptive and predictive study. *Signal transduction and targeted therapy*, 2020, 5 (1), 33. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0148-4>.
12. Liu J, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS COV 2, Infected patients. *Ebiomedicine*, 2020, 55, 102. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102763>.
13. Deishad M, et al. The contributory role of lymphocyte subsets, pathophysiology of lymphopenia and its implication as prognostic and therapeutic opportunity in Covid 19. *International Immunopharmacology*, 2021, 95, 107586. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107586>.
14. Wu Z, et al. Characteristics of 2019 as important lesson from the coronavirus disease (Covid 19) outbreak in China: summary of a report of 72, 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA* 2020, 323, (13): 1239-42. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.26-48>.
15. Dong Y, et al. Epidemiology characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. 2020. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>.
16. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020:1-10.
17. Enríquez A, Sanabria P, Charro J, Salazar M. Hallazgos de laboratorio en pacientes con COVID-19 atendidos en el área de emergencia pediátrica. *Rev pediatr* 2020; 21(1): 1-9.
18. Sun D, Li H, Lu XX, Xiao H, Ren J, Zhang FR, Liu ZS. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. *World J Pediatr.* 2020;16(3):251-259.
19. Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, Ferrari ME, Pusiol A, Nocerino A, Vidal E, Cogo P. SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2020; 179(7):1029-1046.
20. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420-422
21. Jing et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS CoV 2 infected patients. *Ebiomedicine*, *The Lancet*, 2020, 55 102763.
22. Montoya E., Lema ze, Rosero J, Rosero G. Hematología en época de COVID-19. *Reciamuc* 2020; 43: 288-297.
23. Moreno G, Carbonell R, Bodi M, Rodríguez A. Revisión sistemática sobre la utilidad pronóstica del dímero-D, coagulación intravascular diseminada y tratamiento anticoagulante en pacientes graves con COVID-19, *Med Int* 2021; 45(1): 42-55.
24. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):497-506
25. Moreno G, Carbonell R, Bodí M, Rodríguez A. Revisión sistemática sobre la utilidad pronóstica del dímero- D, coagulación intravascular diseminada y tratamiento anticoagulante en pacientes graves con COVID-19. *Med Intensiva [Internet].* 2020; S0210-5691(20):30187-X
26. Lino K, Costa G, Santos L, Oliveira A, Faustino R, et al. Serum ferritin at admission in hospitalized COVID-19 patients as a predictor of mortality. *Braz J Infect Dis* 2021; 25(2): 101569.
27. Ahmed S, Ansar Z, Siddiqui I, Haroon N, Mansoor M. Evaluation of serum ferritin for prediction of severity and mortality in COVID-19- A cross sectional study. *Ann Med Surg* 2021; 63:102163.



**Tabla 1 Variables sociodemográficas del estudio según estatus al alta (fallecido vs vivos)**

Variable	Población general	Según desenlace		p
		Vivo	Fallecido	
<b>Edad</b>	8.19±5.63	6.4±6.07	9.18±4.9	0.085
<b>Sexo</b>				
Masculino	14 (66.67%)	7 (70%)	7 (63.64%)	0.771
Femenino	7 (33.33%)	3 (30%)	4 (36.36%)	
<b>Edo Nutricional</b>				
Normal	12 (57.14%)	5 (50%)	7 (63.64%)	0.867
Dnt. Aguda	1 (4.76%)	1 (10%)	-	
Dnt crónica Agudizada	5 (23.81%)	3 (30%)	2 (18.18%)	
Dnt. Crónica armonizada	3 (14.29%)	1 (10%)	2 (18.18%)	
<b>Días inicio síntomas</b>	4.90±4.57	3.4±3.06	6.27±5.38	0.077
<b>Síntomas digestivos</b>	19 (90.48%)	9 (90%)	10 (90.91%)	0.946
<b>Diagnóstico</b>				
Sospechosos	5 (23.81%)	3 (30%)	2 (18.18%)	0.549
Confirmado	16 (76.19%)	7 (70%)	9 (81.82%)	
<b>Signos Radiológicos pulmonares</b>	16 (76.19%)	8 (80%)	8 (72.73%)	0.713
<b>Estudios epidemiológicos positivos</b>	7 (33.33%)	3 (30%)	4 (36.36%)	0.771
<b>Inmunodepresión</b>	10 (47.62%)	5 (50%)	5 (45.45%)	0.844
<b>Días estancia hospitalaria</b>	14.23±8.36	14.18±10.22	14.3±6.25	0.487
<b>Días de ventilación mecánica</b>	12.90±8.76	12.8±6.66	13.0±10.66	0,48
<b>Valor p para t Student, chi cuadrada o ANOVA</b>				





**Tabla 2 Perfil hematológico del paciente pediátrico con COVID-19 según estatus al alta (sobrevivientes vs fallecidos)**

Variable	Población General	Según desenlace		p
		Vivo	Fallecido	
Leucocitos Max	20,484±13696	20143±5248	20795±18712	0.452
Leucocitosis	16 (76.19%)	10 (100%)	6 (54.55%)	0.012
Leucocitos Min	5999±3819	5028±4009	7068±3484	0.115
Leucopenia	6 (28.57%)	5 (45.45%)	1 (10%)	0.078
Neutrófilos Max	16672±11664	15777±4400	17678±15900	0.359
Neutrofilia	18 (85.71%)	10 (100%)	8 (72.73%)	0.081
Neutrófilos Min	3824±2823	4015±2514	3651±3190	0.388
Neutropenia	6 (28.57%)	2 (20%)	4 (36.36%)	0.432
Linfocitos Max	3142±3039	3945±2796	2413±3194	0.129
Linfocitosis	9 (42.86%)	7 (70%)	2 (18.18%)	0.015
Linfocitos Min	689.14±641	973±666.91	431±519.09	0.025
Linfopenia	16 (76.19%)	6 (60%)	10 (90.91%)	0.106
Monocitos Max	1571±1897	1353±561	1769±2612	0,314
Monocitos Min	299.5±327.6	400±327.1	208.1±314.7	0.093
Monocitosis	14 (66.67%)	9 (90%)	5 (45.45%)	0.030
PCR Max	150.47±163	129.19±137.9	171.7±191	0,287
PCR Min	36.56±88.30	6.54±7.57	63.58±117.60	0,082
PCR elevada	10 (47.62%)	4 (40%)	6 (54.55%)	0.529
Procalcitonina Max	75.52±166.6	16.27±34.22	122.19±214	0,092
Procalcitonina Min	4.09±8.75	1.13±1.68	6.46±11.34	0.104
Ferritina Max	1899±3675	932.7±841.2	2867±5321	0.249
Ferritina Min	433.8±715	673.5±1003	194.25±181	0.191
Ferritina elevada	19 (90.48%)	10 (100%)	9 (81.82%)	0.172
Dímero D Max	5549±5909	5535±5348	5563±6664	0.496
Dímero D Min	1811±2248	1338±1160	2142±2791	0,243
Sepsis	19 (90.48%)	8 (80%)	11 (100%)	0.131
Falla Orgánica Múltiple	6 (28.57%)	1 (10%)	5 (45.45%)	0.078
<b>Valor p para t Student, chi cuadrada o ANOVA</b>				

