



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE POSTGRADO**



**PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA Y PUERICULTURA
HOSPITAL GENERAL NACIONAL “DR. ÁNGEL LARRALDE”**

**LINFOPENIA Y BIOMARCADORES COMO FACTORES PREDICTORES DE
SEVERIDAD EN INFECCIÓN POR SARS-COV-2 EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS**

Autor: Naimily El Hamra.

Tutor clínico: Dra. Aracelys Valera de Magdaleno.

Tutor metodológico: Prof. Amílcar Pérez.

Trabajo especial de grado presentado ante la ilustre Universidad de Carabobo como requisito para optar al título de especialista en Pediatría y Puericultura.

Naguanagua, mayo 2.025



ACTA DE DISCUSIÓN DE TRABAJO ESPECIAL DE GRADO

En atención a lo dispuesto en los Artículos 127, 128, 137, 138 y 139 del Reglamento de Estudios de Postgrado de la Universidad de Carabobo, quienes suscribimos como Jurado designado por el Consejo de Postgrado de la Facultad de Ciencias de la Salud, de acuerdo a lo previsto en el Artículo 135 del citado Reglamento, para estudiar el Trabajo Especial de Grado titulado:

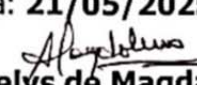
LINFOPENIA Y BIOMARCADORES COMO FACTORES PREDICTORES DE SEVERIDAD EN INFECCIÓN POR SARS- COV-2 EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

Presentado para optar al grado de **Especialista en PEDIATRÍA Y PUERICULTURA** por el (la) aspirante:

EL HAMRA A, NAIMILY V
C.I. V.- 24.425.577

Habiendo examinado el Trabajo presentado, bajo la tutoría del profesor(a): Aracelys de Magdaleno., titular de la C.I V.- 3953118, decidimos que el mismo está **APROBADO**

Acta que se expide en valencia, en fecha: **21/05/2025**


Prof. Aracelys de Magdaleno

(Pdte)

C.I. 3953.118

Fecha




Prof. Marianna Rodríguez

C.I. 13045190

Fecha 21-05-2025

TEG: 32-25


Prof. Omaira Velásquez

C.I. 7.257.764

Fecha 21/05/25

ACTA DE CONSTITUCIÓN DE JURADO Y DE APROBACIÓN DEL TRABAJO

Quienes suscriben esta Acta, Jurados del Trabajo Especial de Grado titulado: **LINFOPENIA Y BIOMARCADORES COMO FACTORES PREDICTORES DE SEVERIDAD EN INFECCIÓN POR SARS- COV-2 EN PACIENTES PEDIÁTRICOS** Presentado por el (la) ciudadano (a): **EL HAMRA A, NAIMILY V**, titular de la cédula de identidad N° **V.- 24.425.577**, Nos damos como constituidos durante el día de hoy: 08/05/25 y convenimos en citar al alumno para la discusión de su Trabajo el día: 21/05/25.

RESOLUCIÓN

Aprobado: X Fecha: 21/05/25. *Reprobado: _____ Fecha: _____.

Observación: Mención Publicación

[Firma]
Presidente del Jurado
Nombre: [Firma]
C.I. 3.753.118

[Firma]
Miembro del Jurado
Nombre: Marianna Rodríguez
C.I. 12.045.190

[Firma]
Miembro del Jurado
Nombre: [Firma]
C.I. 7.257.764

Nota:

1. Esta Acta debe ser consignada en la Dirección de Asuntos Estudiantiles de la Facultad de Ciencias de la Salud (Sede Carabobo), inmediatamente después de la constitución del Jurado y/o de tener un veredicto definitivo, debidamente firmada por los tres miembros, para agilizar los trámites correspondientes a la elaboración del Acta de Aprobación del Trabajo.
2. En caso de que el Trabajo sea reprobado, se debe anexar un informe explicativo, firmado por los tres miembros del Jurado.



UNIVERSIDAD DE CARABOBO.
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD.
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO.
HOSPITAL GENERAL NACIONAL DR. ÁNGEL LARRALDE.
POSTGRADO EN PEDIATRÍA Y PUERICULTURA.



AVAL DEL TUTOR

Dando cumplimiento a lo establecido en el Reglamento de Estudios de Postgrado de la Universidad de Carabobo en su artículo 133, quien suscribe **Aracelys Valera de Magdaleno**, titular de la Cédula de Identidad N° **V- 3.953.118**, en mi carácter de Tutora del Trabajo Especial de Grado titulado: **"LINFOPENIA Y BIOMARCADORES COMO FACTORES PREDICTORES DE SEVERIDAD EN INFECCIÓN POR SARS-COV-2 EN PACIENTES PEDIÁTRICOS"**, presentado por la ciudadana **Naimily Valeria El Hamra Alvarado**, titular de la cédula de identidad N° **V-24.425.577**, para optar al Título de Especialista en Pediatría y Puericultura, hago constar que dicho trabajo reúne los requisitos y méritos suficientes para la presentación pública y evaluación por parte del jurado evaluador que se le designe.

En Naganagua, a los 17 días del mes de febrero del año 2025.

Dra. Aracelys Valera De Magdaleno
V- 3.953.118

Dra. Aracelys V. de Magdaleno
PEDIATRA - INFECTOLOGO
MPPS: 17940 CM: 1866

AGRADECIMIENTOS

Siempre, ante todo, debemos dar gracias a Dios por permitirnos tener salud y poder alcanzar nuestras metas.

Mis padres, son los pilares fundamentales para cumplir mis sueños y poder compensarles todo lo que me han dado, sobre todo su amor incondicional y su confianza en mí.

A mi hermana, que desde lejos me ofrece todo su apoyo.

A mi hermano, a pesar que ya no está con nosotros sé que me guía desde el cielo, te amo.

Mi amor bonito por compartir conmigo este camino, con días buenos y no tan buenos siempre con amor.

Mi familia que siempre estuvo presente dando una palabra de aliento que tanto se necesita en este camino.

Mis amigas de postgrado, gracias por las risas, y su apoyo incondicional.

A los doctores que a su vez son nuestros mentores, nuestros guías en esta carrera, gracias por cada palabra de aliento, cada enseñanza y cada compartir de aprendizajes.



UNIVERSIDAD DE CARABOBO.
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD.
DIRECCIÓN DE POSTGRADO.



PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA Y PUERICULTURA.
HOSPITAL GENERAL NACIONAL “DR. ÁNGEL LARRALDE”.

**LINFOPENIA Y BIOMARCADORES COMO FACTORES PREDICTORES DE
SEVERIDAD EN INFECCIÓN POR SARS-COV-2 EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS**

Autor: Naimily El Hamra.

Tutor clínico: Dra. Aracelys Valera de Magdaleno.

Año 2.024

RESUMEN

La presentación clínica de COVID-19 en pediatría varía según la etapa y condición del paciente, desde asintomática hasta crítica. Marcadores de laboratorios son clave para el manejo. **Objetivo General:** Este estudio observacional, descriptivo-correlacional, transversal y retrospectivo en 97 pacientes pediátricos del Hospital General Nacional Dr. Ángel Larralde (julio 2.023- julio 2.024) describir la utilidad de la linfopenia y otros biomarcadores para predecir severidad. **Métodos:** Se analizaron historias clínicas, clasificando pacientes por evolución, describiendo alteraciones de laboratorio y comparando medias (t-student). Se relacionó linfopenia con evolución (Chi cuadrado). **Resultados:** La infección fue más común en lactantes (40.21%) y varones (56.70%), con predominio de casos leves (40.21%) y sin casos graves. Se observó linfopenia en el 15.42%, más frecuente en casos leves (14.54%). En la evolución moderada, el 66.66% presentó linfopenia. Linfocitos bajos y LDH alta distinguieron la evolución leve de la moderada. La PCR fue positiva en el 97.94%. Se halló una relación significativa entre linfopenia y severidad ($X^2=6.2085$; $p < 0.05$). **Conclusión:** En pacientes pediátricos hospitalizados con SARS-CoV-2, la linfopenia y neutrofilia emergieron como biomarcadores hematológicos potencialmente predictivos de evolución moderada. La elevación de LDH también se asoció significativamente con esta severidad, aunque en esta muestra predominaron los casos leves y no hubo casos graves.

Palabras Clave: infección por SARS-Cov-2, linfopenia, biomarcadores, severidad.

Línea de Investigación: Infecciones pediátricas.



UNIVERSIDAD DE CARABOBO.
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD.
DIRECCIÓN DE POSTGRADO.



PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA Y PUERICULTURA.
HOSPITAL GENERAL NACIONAL "DR. ÁNGEL LARRALDE".

LYMPHOPENIA AND BIOMARKERS AS PREDICTIVE FACTORS OF SEVERITY IN SARS-COV-2 INFECTION IN PEDIATRIC PATIENTS

Author: Naimily El Hamra.

Clinical Tutor: Dra. Aracelys Valera de Magdaleno.

Año 2.024

ABSTRACT

The clinical presentation of COVID-19 in pediatrics varies according to the stage and patient's condition, ranging from asymptomatic to critical. Laboratory markers are key for management. **General Objective:** This observational, descriptive-correlational, cross-sectional, and retrospective study of 97 pediatric patients at the Hospital General Nacional Dr. Angel Larralde (July 2.023- July 2.024) aims to describe the utility of lymphopenia and other biomarkers to predict severity. **Methods:** Clinical records were analyzed, classifying patients by their clinical course, describing laboratory alterations, and comparing means (t-student). Lymphopenia was correlated with clinical course (Chi-square test). **Results:** The infection was more common in infants (40.21%) and males (56.70%), with a predominance of mild cases (40.21%) and no severe cases. Lymphopenia was observed in 15.42%, more frequently in mild cases (14.54%). In the moderate clinical course group, 66.66% presented with lymphopenia. Low lymphocytes and high LDH distinguished mild from moderate clinical courses. PCR was positive in 97.94%. A significant relationship was found between the presence of lymphopenia and the severity of SARS-CoV-2 infection in the sample ($X^2=6.2085$; $p < 0.05$). **Conclusion:** In hospitalized pediatric patients with SARS-CoV-2, lymphopenia and neutrophilia emerged as hematological biomarkers potentially predictive of moderate progression. LDH elevation was also significantly associated with this severity.

Keywords: SARS-CoV-2 infection, lymphopenia, biomarkers, severity.

Research Line: Pediatric Infectology.

INTRODUCCIÓN

La COVID-19 es la enfermedad causada por un coronavirus denominado SARS-CoV-2. La Organización Mundial de la Salud (OMS) tuvo conocimiento por primera vez de este nuevo virus el 31 de diciembre de 2019, tras la notificación de un conglomerado de casos de la llamada neumonía viral, ocurridos en Wuhan (República Popular China). El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud declaró la pandemia por SARS-CoV-2 debido al rápido aumento de casos en el mundo ¹.

Los coronavirus (CoV) son una amplia familia de virus que pueden causar diversas afecciones, desde el resfriado común hasta enfermedades más graves, como ocurre con el coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV). El que ocasiona el síndrome respiratorio agudo severo (SRAS-CoV), es una nueva cepa de coronavirus que no se había identificado previamente en el ser humano, que ahora se conoce con el nombre de 2019-nCoV o COVID-19 ².

El primer caso en la Región de las Américas se confirmó en Estados Unidos el 20 de enero del 2020, Brasil notificó el primer caso en América Latina y el Caribe el 26 de febrero del 2020. Desde entonces, la COVID-19 se ha propagado a los 54 países y territorios de la Región de las Américas ³. Se registraron más de 1,5 millones de casos de COVID-19 en niños, niñas y adolescentes en la región, mientras que en los primeros nueve meses del año 2020 se registraron más de 1,9 millones ⁴.

El estudio de la distribución de los pacientes por grupos de edad refleja que la COVID-19 ha afectado niños de manera distinta a los adultos mundialmente, teniendo una escasa incidencia en la población pediátrica (0,9 %), estos pacientes en general presentan un cuadro clínico más leve ⁵.

En China, del 8 de diciembre al 11 de febrero del 2020 se reportaron 72.314 pacientes positivos, el 2% fueron casos confirmados de COVID-19 en menores de 19 años. En Italia del 20 de febrero al 15 de marzo se reportaron 22.512 casos de

los cuales el 1,2% fue en menores de 18 años, mientras que en Estados Unidos del 12 de febrero al 2 de abril se reportaron 149.760 casos, el 1,7% correspondieron a menores de 18 años ⁶. Esta baja frecuencia de presentación de casos en los niños se ha respaldado por diferentes teorías como la disminuida capacidad de respuesta al virus, baja expresión de la enzima convertidora de Angiotensina II, la colonización de otros virus en el epitelio respiratorio que impiden la replicación del SARS-CoV-2 por interacción virus-virus, entre otras. Debido a ciertas características propias de cada país, la cantidad de casos reportados por la COVID-19 en la población pediátrica pueden ser diferentes ⁶.

El Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de EE. UU. (CDC) publicó en abril de 2020 que los niños eran significativamente menos afectados que los adultos en términos de casos totales y gravedad. Sin embargo, nuevas publicaciones han reportado que la COVID-19 puede afectar a niños de todas las edades con impacto mayor a lo inicialmente visto ⁷.

La COVID-19, afecta principalmente las vías respiratorias bajas, pero en casos severos podría producir una respuesta inflamatoria sistémica masiva y fenómenos trombóticos en diferentes órganos.⁸ La COVID-19 resulta de dos procesos fisiopatológicos interrelacionados: a. Efecto citopático directo resultante de la infección viral, que predomina en las primeras etapas de la enfermedad; y b. Respuesta inflamatoria no regulada del huésped, que predomina en las últimas etapas. La superposición de estos dos procesos fisiopatológicos se traduce fenotípicamente en una evolución en 3 etapas de la enfermedad ⁸.

La Fase I (Infección temprana): ocurre durante la primera semana, es de replicación viral, por lo que hay aumento exponencial de la carga viral, y aparecen síntomas clínicos variables, de leves a severos en unos 2 a 14 días después de la exposición, con un período de incubación de 5 días, aparece la prueba de Reacción de cadena de Polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) positiva y al finalizar pueden detectarse anticuerpos IgM positivos. En la Fase II (Fase pulmonar): durante la segunda semana, hay predominio de infiltrados pulmonares. Finalmente, en la fase III (hiperinflamatoria): los pacientes están en graves

condiciones por la presencia de una tormenta de citoquinas o síndrome de activación macrofágica, donde los principales implicados son: IL-6; IL-10; Interferón (IFN); proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1) y el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSG) ⁹.

Durante este proceso de respuesta ante la infección viral, el sistema inmunitario humano desarrolla una inmunidad innata o inespecífica, que funciona como primera línea de defensa contra patógenos y promueve la activación celular e induce la producción de citocinas inflamatorias, limitando y eliminando la infección viral. Posteriormente, el sistema inmunitario adquirido o inmunidad adaptativa, hace que el cuerpo responda a antígenos específicos formado principalmente por tres tipos de células (células T CD4+, células T CD8+ y células B), y tiene las características de especificidad, memoria y tolerancia a infecciones particulares ¹⁰. Durante estos acontecimientos pueden cuantificarse ciertas sustancias en el paciente que son útiles como marcadores de la enfermedad en sus diferentes etapas evolutivas incluso de su gravedad.

La evolución descrita por etapas y las condiciones del paciente determinan la presentación clínica de la COVID-19 que puede ir desde una infección asintomática hasta una enfermedad crítica, por ello se distinguen casos dentro de una clasificación según la severidad: a) Enfermedad leve: signos y síntomas como fiebre, fatiga, tos, malestar general, dolor muscular, dolor de cabeza, pérdida del gusto o del olfato, vómitos o diarrea, sin dificultad para respirar ni alteración en imágenes de radiografías de tórax. En casos de progreso de la enfermedad aparece b) Enfermedad moderada: evidencia de enfermedad de las vías respiratorias inferiores durante la evaluación clínica o alteración en imágenes radiológicas, saturación de oxígeno $\geq$ o igual a 94% aire ambiente a nivel del mar. Y por último y en correspondencia con las fases fisiopatológicas mencionadas con anterioridad puede aparecer en algunos pacientes c) Enfermedad grave: saturación de oxígeno $<$ a 94% en aire ambiente a nivel del mar, relación $\text{PaO}_2\text{-FiO}_2 < 300$ mmHg, frecuencia respiratoria > 30 respiraciones por minutos o mayor a

su percentil en relación a la edad, además de evidencia de infiltrados pulmonares >50%¹¹.

Así como cambios fisiopatológicos explican las diferentes presentaciones clínicas de la enfermedad en cuanto a gravedad, explican también los cambios encontrados en pruebas de laboratorio que pueden ser referencia para establecer la posible severidad o gravedad en los pacientes tales como la cuantificación de leucocitos en sangre, su total y cuenta diferencial y ciertos biomarcadores específicos.

La linfopenia es una característica clave de los pacientes con COVID-19, especialmente en casos graves y tienen más probabilidades de presentar linfopenia severa en el momento de la admisión, lo que indica un predictor de severidad de esta infección. A su vez se evidencia una reducción marcada en el número de linfocitos B, linfocitos T CD4+, linfocitos T CD8+ y células NK ¹².

Por otro lado, se define biomarcador (BM) a aquella molécula en una muestra biológica medible de forma objetiva, sistemática y precisa, cuyos niveles se constituyen en indicadores de que un proceso es normal o patológico, y sirven para monitorizar la respuesta al tratamiento, además pueden proporcionar información adicional a la que se obtiene con los datos clínicos del paciente. El uso de BM proporciona valores objetivos para interpretar la progresión de la enfermedad por COVID-19 lo que permite una categorización de pacientes más definida ¹³.

Desde el inicio de la pandemia, se han realizado estudios que definen el panorama de infección por SARS-CoV-2 y la evolución a severidad en pacientes pediátricos. Entre ellos encontramos el estudio realizado por Lu, Zhang, Du y cols¹⁴ en el año 2020 en China, donde se evaluó el espectro de la enfermedad causado por la infección por SARS-CoV-2 en niños tratados en el hospital infantil de Wuhan. Se confirmó el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 en 171 pacientes (12,3%) entre las características clínicas la edad que predominó fue el rango de 6 a 10 años (n=58) 33,9%, género masculino (n=104) 60,8%, evolución

clínica: asintomáticos (n=27) 15,8%, leve (n=33) 19,3%, moderada (n=111) 64,9%. Este estudio concluye que, a diferencia de los adultos, la mayoría de los niños presentan infección leve o moderada, con satisfactoria evolución clínica ¹⁴.

En el mismo país y año Dong, Mo, Hu y cols¹⁵, publicaron un estudio titulado epidemiología de la COVID-19 en niños de China, como objetivo destaca identificar las características epidemiológicas y los patrones de transmisión en pacientes pediátricos, incluyendo 2.135 casos, de los cuales se confirmó 728 (34,1%), el grupo de edad que predominó fue el rango de 11 a 15 años (n=180) 24,7%, género masculino (n=418) 57,4%, en cuanto a la gravedad de la enfermedad se distribuyeron los casos en: asintomático (n=94) 12,9%, leve (n=314) 43,1%, moderado (n= 298) 40,9%, grave (n=18) 2,5%. Concluye que los niños de todas las edades fueron susceptibles a la COVID-19, siendo los lactantes el grupo más vulnerable a la infección ¹⁵.

Es relevante mencionar el estudio realizado por Bourkhis, El Fakini, Nassih y cols¹⁶ 2.020 en Marruecos, acerca de las anomalías de laboratorio en niños con enfermedad por el nuevo coronavirus 2.019. Se realizó un estudio observacional- prospectivo en el departamento de pediatría del Hospital universitario de Marrakech, que incluyó a todos los pacientes pediátricos de 0 a 15 años con diagnóstico confirmado mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR). Evaluaron un total de 75 pacientes, el rango de edad que predominó 5 a 10 años (n=27) 40%, género femenino (n=37) 54%, entre las alteraciones de laboratorios se observó la presencia de linfopenia en 2 pacientes (3%), trombocitopenia en 1 paciente (2%), LDH elevada en 8 pacientes (11,67%), 1 paciente (2%) presentó Proteína C Reactiva cuantificada (PCR cuantificada) ligeramente elevada, niveles de procalcitonina y Dímero D normales. El estudio concluye que, según los datos disponible en la literatura, es recomendable monitorizar los niveles de biomarcadores como indicador de infección grave ¹⁶.

Entre los estudios realizados en América encontramos el publicado por Acosta, Pérez, Rodríguez y cols¹⁷ año 2.020, en Cuba titulado COVID-19 en pediatría, que

se centró en examinar la evolución clínica y epidemiológica de la enfermedad en la edad pediátrica, donde predominó niños mayores de 5 años (61,1%). Los datos de laboratorio relevantes fueron: linfopenia presente en el 40% de los casos, PCR cuantificada elevada 62,5%, algunos estudios describen que las variables que se asociaron significativamente con la gravedad de la COVID-19 en niños estuvo representada por la disminución de los linfocitos, y altos niveles de procalcitonina, Dímero D, aunque no existía con claridad la presencia de un biomarcador común en niños¹⁷.

Siguiendo con los trabajos realizados en Cuba debemos mencionar el elaborado por Piriz, Ortiz, Hernández y cols¹⁸ en el año 2023, titulado linfocitopenia como biomarcador de gravedad en pacientes pediátricos con la COVID-19, en el cual el objetivo principal es evaluar si la linfopenia es un factor predictor de gravedad. Se estudió 706 pacientes de los cuales el 42% fue mayores de 10 años, género femenino 50,8%, entre la clasificación según severidad leve (n=125) 17,7%, moderado (n=139) 19,8%, grave (n=44) 6,2%, 30 de estos pacientes presentaron linfopenia y asociado a gravedad se evidenció que 19 (43,1%) presentaron clínica severa¹⁸.

En el mismo año, Saravia, Flores, Olivia y cols¹⁹ 2023, en El Salvador, publicaron un estudio titulado caracterización clínico- epidemiológica de pacientes pediátricos con la COVID-19 atendidos en un hospital de El Salvador, el cual describe las características de pacientes con casos confirmados mediante RT-PCR o serología. El total de pacientes fue de 72 y se distribuyó en <1 año (n=23) 32%, 1-4 años (n=25) 34,7%, >5 años (n=24) 33,3%, predominó el género masculino (n=44) 61,1%, la evolución clínica más frecuente fue casos leve (n=37) 51,4%, seguido de casos moderados (n=22) 30,6%, donde 10 de los casos leves presentaron linfopenia (27%) y de los moderados 5 de ellos (22,7%), entre los biomarcadores con relevancia clínica se evidenció LDH y Dímero D elevados en el 50% de los casos graves, PCR cuantificada elevada en 66,7% en casos graves o críticos y trombocitopenia en el 25% de los casos graves. En su estudio se resalta que la

COVID-19 puede afectar simultáneamente varios órganos vitales y provocar la muerte ¹⁹.

En Venezuela, se destaca la investigación realizada por Galíndez, Drummond, Rodríguez y cols²⁰ año 2.022, titulado caracterización clínico- epidemiológica de niños con sospecha de la COVID-19 en el Hospital Universitario de Caracas, donde se analizó las características de los pacientes con diagnóstico de caso sospechoso de la COVID-19 atendidos en el triaje del servicio de infectología pediátrica entre marzo y octubre del 2.020. Revisaron 455 historias de los cuales 176 cumplieron los criterios de inclusión, donde el 51,1% (n=90) era de género masculino, el grupo etario que predominó fue de preescolares (n=51) 28,9%, entre los laboratorios estudiados y asociados a severidad estuvo: conteo de linfocitos con valor P (0,90), LDH valor P (0,07), PCR cuantificada valor P (1,63) sin resultados significativos ²⁰.

En el estado Carabobo para el año 2.023 por Mata²¹ realizó un trabajo titulado caracterización clínica- epidemiológica en pacientes pediátricos con diagnóstico de SARS-CoV-2 en el Departamento de Pediatría del Hospital General Nacional “Dr. Ángel Larralde” en el periodo enero 2.021 y diciembre 2.022, en el cual evalúa las características clínicas y epidemiológicas de 30 pacientes con diagnóstico confirmado, mediante un estudio observacional- descriptivo, donde el grupo etario más frecuente fue lactantes (46,67%) y el género femenino (53,33%) ²¹.

En Venezuela, la investigación actual sobre el comportamiento de la COVID-19 en pacientes pediátricos, particularmente en lo referente a la linfopenia y los biomarcadores como indicadores de severidad a partir de resultados paraclínicos, es limitada, según se desprende de la revisión de estudios relacionados. No obstante, el análisis oportuno de estos parámetros de laboratorio, resulta crucial para orientar la evolución clínica de la enfermedad en sus etapas iniciales. En el Hospital General Nacional “Dr. Ángel Larralde”, centro de referencia de la región central del país, se ha observado una escasez de investigaciones sobre esta importante patología tras la pandemia por SARS-CoV-2.

Es por todo lo anterior y por las implicaciones de conocer más sobre la COVID-19 en la población pediátrica local, como por ejemplo la utilidad de indicadores de laboratorio disponibles en la predicción de su evolución y severidad que surgió la interrogante: ¿Pueden utilizarse la linfopenia y ciertos biomarcadores como factores predictores de severidad en infección por SARS-CoV-2 en pacientes pediátricos?

Por medio de este estudio para dar respuesta a esta interrogante, se planteó el siguiente *objetivo general*: describir la utilidad de la linfopenia y otros biomarcadores como factores predictivos de severidad en la infección por SARS-CoV-2 en pacientes pediátricos hospitalizados en el Servicio de Emergencia del Departamento de Pediatría del Hospital General Nacional Dr. Ángel Larralde en el periodo comprendido entre julio 2.023 y julio 2.024. Para esto se establecieron los siguientes *objetivos específicos*: Identificar las características demográficas de los pacientes de la muestra; clasificar los pacientes según su evolución clínica (gravedad); analizar la presencia de linfopenia y alteraciones de los biomarcadores estudiados según el grado de severidad clínica en los pacientes; relacionar la presencia de linfopenia con la severidad clínica de la infección por SARS-CoV-2 en los pacientes de la muestra.

MÉTODOS

Se realizó una investigación de tipo descriptivo- correlacional, con un diseño no experimental de corte transversal y retrospectivo. La población en estudio estuvo representada por la totalidad de pacientes ingresados en el Servicio de Emergencia del Departamento de Pediatría del Hospital General Nacional “Dr. Ángel Larralde” con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2 dentro del periodo comprendido entre los meses de julio 2.023 y julio 2.024.

La muestra fue de tipo no probabilística deliberada conformada por 97 pacientes con los siguientes criterios: edad pediátrica (0 a 15 años) independientemente de su género, con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 confirmado por RT-PCR a través de hisopado nasofaríngeo; además historia clínica completa, y reporte de estudios de laboratorios como: hematología completa; PCR cuantificada, Dímero-D, Fibrinógeno, LDH, tiempos de coagulación (PT y PTT) y la ficha de denuncia epidemiológica del caso. Fueron excluidos aquellos pacientes que no cumplieron con estos criterios.

La presente investigación fue regida por los principios bioéticos de responsabilidad, no maleficencia, justicia, beneficencia, autonomía, precaución (AMM, 2015, números 3, 4 y 7) ²². Se solicitó el aval de la comisión de docencia, bioética e investigación de la institución donde se realizó el estudio (Anexo A). Una vez obtenida la autorización se procedió a recopilar la información, mediante la revisión de historias clínicas de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, entre ellos el formato de denuncia epidemiológica (Anexo B).

Como instrumento de recolección de datos se utilizó un formato seriado tipo ficha diseñado con fines propios de la investigación estructurado en 3 partes: Parte I: identificación de la ficha y datos demográficos de paciente, parte II: datos para clasificación de grado de severidad clínica, parte III: resultados de hematología completa y biomarcadores (Anexo C).

Una vez recolectados, los datos se vaciaron en una tabla maestra en Microsoft® Excel, luego se analizaron mediante la estadística descriptiva. Se calculó la media de las edades de los pacientes. Se conformaron tablas de distribuciones de frecuencias (absolutas y relativas) y medias de las variables; se configuró una tabla para relacionar la presencia de linfopenia con la evolución clínica de los pacientes. Para catalogar los pacientes según su grado de severidad o evolución clínica se utilizó la clasificación reconocida para la evolución de la COVID-19 considerando los hallazgos de sus historias en: leve, moderado y grave ¹¹. Se analizaron los valores de laboratorio reportados, incluyendo conteo absoluto de linfocitos, utilizando para catalogar la alteración “linfopenia”, un valor absoluto de linfocitos $<2.000\text{cel/mm}^3$ en niños menores de 6 años y $<1.000\text{ cel/mm}^3$ en mayores de 6 años, como se describe en la literatura ^{23,24}. Las alteraciones de biomarcadores se analizaron tomando como referentes los valores de plaquetas, (plaquetopenia), fibrinógeno (hiper e hipofibrinogenemia), Dímero-D (elevado), PT (índice Internacional Normalizado, INR) y PTT prolongados, LDH (elevada) y PCR cuantificada (positiva) indicados también en literatura pediátrica actualizada ^{24, 25, 26}.

A las variables correspondientes a parámetros de laboratorio, inicialmente se les calculó a cada uno: media $\pm$ error típico, mediana, valor mínimo, valor máximo y coeficiente de variación en los 97 pacientes, además se calculó la frecuencia de la alteración del biomarcador en toda la muestra. A continuación, se distribuyeron los datos para comparar la media del biomarcador entre pacientes según su evolución clínica de la COVID-19. Esta comparación se realizó mediante la prueba de hipótesis para la diferencia entre medias (t student). Con la finalidad de estudiar la posible relación entre linfopenia con la evolución clínica de la COVID-19 en los pacientes (2 variables nominales o categóricas) se utilizó el análisis no paramétrico: Prueba de Independencia de Chi cuadrado, adoptándose como hipótesis nula (H_0): que no existía una relación estadísticamente significativa entre estas variables y como hipótesis alternativa (H_1) que esta relación si existía (se rechaza hipótesis nula si $P < 0,05$; y se acepta si $P > 0,05$). Se utilizó el procesador estadístico SPSS, versión 18 (software libre) para realizar estas pruebas.

RESULTADOS

Durante el período comprendido entre julio de 2.023 y julio de 2.024, 97 pacientes con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2 fueron admitidos en el Servicio de Emergencias pediátricas, donde el grupo de edad afectado con mayor frecuencia fue el de lactantes con 40,21% (n=39); tenían una media de edad de 4,14 años (rango= 13 días-14 años); y predominó el género masculino en 56,70% (n=55).

Durante la evolución de los pacientes, la presentación leve fue la más frecuente, observándose en el 96,91% (n=94) en todos los grupos de edad. Solo 3% (n=3) de los pacientes presentó una evolución moderada, que eran pacientes mayores de 2 años. No se registró ningún caso con evolución de mayor severidad.

Tabla 1: Características demográficas de los pacientes infectados con SARS-CoV-2, hospitalizados en el Servicio de Emergencia Pediátrica. Hospital General Nacional Dr. Ángel Larralde. Julio 2.023-julio 2.024.

Género	Femenino		Masculino		Total	
Grupo de edad	f	%	f	%	f	%
Recién nacido (0-30 días)	3	3,09	5	5,15	8	8,25
Lactante (1-24 meses)	19	19,59	20	20,62	39	40,21
Preescolar (2-6 años)	6	6,19	7	7,22	13	13,40
Escolar (6-10 años)	6	6,19	21	21,65	27	27,84
Adolescentes (10-15 años)	8	8,25	2	2,06	10	10,31
Total	42	43,30	55	56,70	97	100

Fuente: Datos propios de la investigación (El Hamra N; 2.024).

Tabla 2: Clasificación de pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2 según su grado de severidad clínica. Servicio de Emergencia Pediátrica. Hospital General Nacional Dr. Ángel Larralde. Julio 2023- julio 2.024.

Severidad Clínica	Leve		Moderado		Total	
Grupo de edad	f	%	f	%	f	%
Recién nacido	8	8,25	0	0,00	8	8,25
Lactante	39	40,21	0	0,00	39	40,21
Preescolar	12	12,37	1	1,03	13	13,40
Escolar	26	26,80	1	1,03	27	27,84
Adolescentes	9	9,28	1	1,03	10	10,31
Total	94	96,91	3	3,09	97	100

Fuente: Datos propios de la investigación (El Hamra N; 2024).

Se analizaron los resultados de laboratorio en sangre de los 97 pacientes de la muestra y se compararon las medias de estos parámetros entre los grupos de pacientes de evolución leve y moderada.

Se registró un promedio de hemoglobina de $11,66 \pm 2,21$, con una mediana de 12 g/dl, un valor mínimo de 6,3 g/dl, un valor máximo de 17 g/dl, coeficiente de variación de 19% (serie homogénea entre sus datos). Se observó anemia debajo de Hb 10 g/dL en 10,31% (n=29/97) de los pacientes. El promedio de hemoglobina fue mayor en el grupo de pacientes con evolución moderada pero tal diferencia no fue estadísticamente significativa ($P > 0,05$). Además, se registró en toda la muestra un promedio de hematocrito de $35,19 \pm 6,53\%$, con una mediana de 35 %, un valor mínimo de 20%, un valor máximo de 55% y coeficiente de variación de 18,55 % (serie homogénea entre sus datos). Hubo un promedio mayor de hematocrito en el grupo de pacientes con infección moderada, pero la diferencia estadísticamente no fue significativa ($P > 0,05$).

En el grupo de 97 pacientes estudiados, se registró un promedio de leucocitos contaje total de $9330,25 \pm 4418,97 \text{ cel/mm}^3$, con una mediana de $8910,0 \text{ cel/mm}^3$, un valor mínimo de 1800 cel/mm^3 , valor máximo de 22000 cel/mm^3 y un coeficiente de variación 47,36% (serie medianamente heterogénea entre sus datos). La diferencia de promedios de leucocitos entre los pacientes con infección de evolución leve y moderada no tuvieron una diferencia estadísticamente significativa ($P > 0,05$). Se encontraron entre los 97 pacientes, leucopenia en 5,15% (n=5) y leucocitosis en 41,23% (n=40), con un 53,6% (n=52) dentro del rango normal.

Se registró en la fórmula diferencial de leucocitos de los 97 pacientes un promedio (media) de linfocitos de $49,74 \pm 20,74\%$ con una mediana de 55%, con un valor mínimo de 11% y un valor máximo de 88%, con un coeficiente de variación de 41,69%. Para el valor de linfocitos diferencial entre los pacientes con evolución leve y moderada se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los promedios ($P < 0,05$). Se observó en la muestra linfopenia (valor absoluto de linfocitos) en 15,42% (n=15/97). De estos pacientes, se encontró una mayor

frecuencia en los casos de evolución leve (14,54%; n=13/97) que en los casos con evolución moderada (6,19%; n=3/97). En el grupo de pacientes leves solo 14,54% (n=13/94) presentaron linfopenia, mientras que en el grupo de evolución moderada 66,66% (n=2/3).

Tabla 3: Resultados de pruebas de laboratorio en pacientes pediátricos según la severidad de evolución de la infección por SARS-CoV-2. Servicio de Emergencia Pediátrica. Hospital General Nacional Dr. Ángel Larralde. Julio 2.023- julio 2.024.

Prueba de Laboratorio	Total $\bar{X} \pm Es$ (n=97)	Evolución Leve $\bar{X} \pm Es$ (n=94)	Evolución Moderada $\bar{X} \pm Es$ (n=3)	t / P valor
Hemoglobina (g/dl)	11,66 $\pm$ 2,21	11,64 $\pm$ 0,46	12,1 $\pm$ 4,53	t = -0,35; P = 0,7291
Hematocrito (%)	35,19 $\pm$ 6,53	35,17 $\pm$ 1,34	36,0 $\pm$ 15,11	t = -0,21 P = 0,8298
Leucocitos (cel/mm ³)	9330,25 $\pm$ 4418,97	9484,3 $\pm$ 897,9	4503,3 $\pm$ 6805,6	t = 1,949 P = 0,0541
Linfocitos (%)	49,74 $\pm$ 20,74	50,57 $\pm$ 4,19	23,66 $\pm$ 18,97	t = 2,258 P = 0,0261
Neutrófilos (%)	50,36 $\pm$ 20,89	49,53 $\pm$ 4,23	76,33 $\pm$ 18,97	t = -2,231 P = 0,0279
Plaquetas (x10 ³ /mm ³)	302,67 $\pm$ 155,66	308,09 $\pm$ 31,76	132,66 $\pm$ 36,87	t = 1,949 P = 0,054
Dímero-D (ng/mL)	7,87 $\pm$ 7,39	7,55 $\pm$ 2,37	12,0 $\pm$ 25,21	t = -1,003 P = 0,321
Fibrinógeno (mg/dL)	289,31 $\pm$ 104,32	290,23 $\pm$ 22,48	263,33 $\pm$ 363,68	t = 0,436 P = 0,663
LDH (U/L)	408,34 $\pm$ 305,68	391,43 $\pm$ 61,45	898,66 $\pm$ 1138,92	t = -2,945 P = 0,004
PT (INR)	2,13 $\pm$ 1,45	2,08 $\pm$ 0,26	3,74 $\pm$ 11,36	t = -1,966 P = 0,052
PTT (dif seg)	-0,61 $\pm$ 6,89	-0,85 $\pm$ 1,29	7,0 $\pm$ 45,19	t = -1,972 P = 0,051
PCR (Positiva)	97,94% (95/97)	97,87% (92/94)	100% (3/3)	-----

Fuente: Datos Propios de la Investigación (El Hamra N; 2024).

Además, se registró un promedio de conteaje diferencial de neutrófilos de 50,36 $\pm$ 20,89% con una mediana de 45%, valor mínimo de 12 %, valor máximo de 89 % y coeficiente de variación 41,49% (serie homogénea en sus datos). El % diferencial de neutrófilos de los pacientes tuvo valores de media significativamente más altos en los pacientes con severidad moderada respecto a los de evolución leve, esto fue estadísticamente significativo (P < 0,05).

Se registró un promedio de conteaje absoluto de plaquetas de $302,67 \pm 155,66 \times 10^3/\text{mm}^3$, con una mediana de 290,0, valor mínimo de $84,0 \times 10^3/\text{mm}^3$, y valor máximo de $989,0 \times 10^3/\text{mm}^3$, con coeficiente de variación 51,43 %. (serie homogénea entre sus datos), sin diferencias estadísticas significativas ($P > 0,05$). En toda la muestra de 97 pacientes, solo se registraron 5 casos (5,15%) de conteaje de plaquetas absoluto por debajo de $100,00 \times 10^3/\text{mm}^3$ que es un valor crítico en muchas literaturas y protocolos. Se obtuvo un promedio de LDH de $408,34 \pm 305,6$ UI/L en el grupo general de los 97 pacientes, con una mediana de 350,5, valor mínimo de 20, y valor máximo de 1680 U/l. Se reportó elevación de la LDH en 56,26% ($n=58$) pacientes de la muestra. Esta prueba se ve representada con sus valores máximos en la presentación clínica de evolución clínica moderada respecto a la leve, con una diferencia estadísticamente significativa entre ambos promedios ($P < 0,05$).

Se reportaron solo en 41 historias los resultados de Dímero-D, de estos el promedio era de $7,87 \pm 7,39$ ng/mL con una mediana de 5,0, valor mínimo 0,2 y un valor máximo de 24,0 ng/mL. (serie homogénea entre sus datos). No se encontró un valor de Dímero-D elevado en ninguno de los pacientes donde se reportó este resultado. Solo se reportó un resultado de esta prueba en los 3 pacientes con evolución moderada y no estaba elevado. La comparación de medias de resultado de este biomarcador entre el grupo de evolución leve y moderada, nos indica que la diferencia entre ellos no fue estadísticamente significativa ($P > 0,05$).

En toda la muestra el valor de Fibrinógeno tuvo un promedio de $289,31 \pm 104,32$ mg/dL con una mediana de 290,0, un valor mínimo de 40, y un valor máximo de 543 mg/dL, con un coeficiente de variación 36,05% (serie homogénea entre sus datos); Se reportó en la muestra hipofibrinogenemia en 3,88% ($n=4$) e hiperfibrinogenemia en 12,61% ($n=13$). No se observaron diferencias estadísticas significativas entre las medias de fibrinógeno en los pacientes con evolución leve y moderada ($P > 0,05$).

Los valores de PT en los 97 pacientes expresados a través del INR presentaron un promedio de razón de $2,13 \pm 1,45$, con una mediana de 1,9, con un valor

mínimo de 0,02 y valor máximo de razón 9,02 y un coeficiente de variación de 68,25%. (serie homogénea entre sus datos). Se encontró el PT (INR) prolongado en 57,23% de la muestra (n=59).

Se registró un promedio de PTT en el grupo de la muestra de $-0,61 \pm 6,89$ seg de diferencia del control, con una mediana de -3,0, valor mínimo -28,0, y valor máximo de +28 seg de diferencia del control, coeficiente de variación -1127,36% (serie homogénea entre sus datos). Se encontró valores de PTT prolongado en 10,67% (n=11) de casos. Aunque ambos indicadores de coagulación estuvieron prolongados en el grupo moderado, respecto al grupo de evolución leve, tal diferencia no fue estadísticamente significativa ($P > 0,05$).

De los marcadores biológicos reportados en las historias de los 97 pacientes durante su evolución se demostró que la PCR cuantificada fue positiva en 97,94% de los pacientes, sin diferencia estadística entre los grupos de presentación clínica leve 97,94% (n=94) y moderada 97,87%(n=3). Al estudiar la relación entre una mayor severidad en la evolución clínica de la infección por SARS-CoV-2 (moderada) y la presencia de linfopenia al aplicar la prueba de hipótesis estadística se encontró que: $X^2=6.2085$ (2 gl; $P= .012713$; $<0,05$), por lo que se rechaza la hipótesis nula y se acepta que si existe una relación estadísticamente significativa entre ambas variables.

Tabla 4: Pacientes con infección por SARS-CoV-2, distribuidos según severidad de evolución clínica y reporte de Linfopenia. Servicio de Emergencia Pediátrica. Hospital General Nacional Dr. Ángel Larralde. Julio 2.023- julio 2.024.

Grado de severidad clínica	Leve		Moderada		Total	
	f	%	f	%	f	%
Linfopenia						
Ausente	81(79,46)	86,17	1(2,54)	33,33%	82	84,53
Presente	13(14,54)	13,83	2(0,46)	66,66%	15	15,46
Total	94	100	3	100	97	100

Fuente: Datos Propios de la Investigación (El Hamra N; 2024).
 $X^2=6.2085$ (2 gl; $P= .012713$; $< 0,05$)

DISCUSIÓN

El análisis demográfico de la cohorte pediátrica con SARS-CoV-2 en este estudio exhibe una mayor prevalencia en el grupo etario de lactantes (40,21%) y un predominio del sexo masculino (56,70%). La comparación con la literatura existente revela heterogeneidad en la distribución por edad, con estudios con una mayor afectación en grupos de mayor edad^{14,16,17,19}. No obstante, la vulnerabilidad en lactantes se alinea con los hallazgos de Dong et al. en 2.020¹⁵. La variabilidad regional se manifiesta al revisar otros estudios venezolanos quienes describen patrones demográficos distintos^{20,21}. Esta heterogeneidad inter-estudios en las características demográficas y la proporción de severidad clínica subraya la naturaleza multifactorial y geográficamente dependiente de la presentación de la COVID-19 en la población pediátrica global.

En este estudio, la presentación leve fue la más frecuente (96,91%), con solo un 3% de casos moderados y ausencia de casos graves. Esto concuerda con la conclusión de Lu et al.¹⁴, de que la mayoría de los niños presentan infección leve o moderada. Sin embargo, otros estudios reportan una proporción mayor de casos moderados y la presencia de casos graves en niños^{15,18}.

Este estudio demostró una diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje diferencial de linfocitos entre pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2 de evolución leve y moderada, con una prevalencia de linfopenia significativamente mayor en el grupo moderado versus el leve. Estos hallazgos contrastan con la baja frecuencia de linfopenia reportada por Bourkhissi et al.¹⁶ y la ausencia de asociación significativa con la severidad encontrada por Galíndez et al.²⁰, pero se alinean con la alta prevalencia observada por otros estudios¹⁷ y la identificación de linfopenia como factor asociado a gravedad, aunque con variaciones en las proporciones^{18,19}. Adicionalmente, en esta investigación se observó una media significativamente superior en el porcentaje diferencial de neutrófilos en el grupo moderado. Estos hallazgos sugieren una alteración en la respuesta inmune asociada a una mayor severidad (moderada en esta cohorte), caracterizada por linfopenia relativa y neutrofilia relativa. Mientras tanto, la

asociación de neutrofilia con la severidad moderada no presenta una consistencia clara en la literatura revisada.

En este estudio, la elevación de LDH fue significativamente mayor en el grupo moderado de la COVID-19, lo que coincide con los hallazgos de algunas investigaciones que incluso sugieren la monitorización de LDH como indicador de infección grave^{16,19}. En Venezuela Galíndez et al. en 2.022²⁰, encontraron un resultado distinto donde no establecieron significancia estadística para la LDH en casos severos.

Por otro lado, la PCR cuantificada fue positiva en la mayoría de los pacientes en este estudio sin diferencias significativas entre los grupos de severidad, diferente a lo reportado por Bourkhissi et al. en 2.020, donde solo era positiva en un 2% y similar con Acosta et al. (2.020) y Saravia et al. (2.023), quienes encontraron una mayor elevación en todos los pacientes y en casos graves. Galíndez et al. (2.022) tampoco encontraron significancia estadística para la PCR.

En la presente investigación, la evaluación de biomarcadores hemostáticos reveló que el Dímero-D no presentó elevaciones significativas entre los grupos estudiados, hallazgo que concuerda con lo reportado por Bourkhissi et al. (2.020) quienes también observaron niveles normales. No obstante, esta observación contrasta con estudios como el de Saravia et al. en 2.023¹⁹, que documentaron elevaciones del Dímero-D en casos de mayor severidad. La ausencia de diferencias estadísticamente significativas en la concentración de la Proteína C Reactiva (PCR) cuantificada, el Dímero-D y el fibrinógeno entre los grupos de severidad analizados en este estudio podría atribuirse a la baja representación de casos moderados y la inexistencia de casos graves en la muestra, poblaciones donde las alteraciones en estos biomarcadores suelen ser más pronunciadas. Adicionalmente, se registró una prolongación en los valores del Tiempo de Protrombina (TP) en la muestra analizada, aunque sin alcanzar significancia estadística, siendo estos valores superiores a los observados en investigaciones previas^{16,19}. Cabe destacar que el fibrinógeno no fue un parámetro consistentemente reportado en la literatura científica revisada.

Los reportes de valores de Plaquetas, Hemoglobina y Hematocrito en la muestra de este estudio no mostraron diferencias significativas en estos parámetros entre los grupos de severidad. Las bajas frecuencias de casos con anemia y plaquetopenia difieren de los presentados por otros autores¹⁹, quizás porque en la muestra no se observaron casos graves, donde esas otras investigaciones presentan estas alteraciones con mayor frecuencia.

CONCLUSIONES

En el presente estudio, cuyo objetivo general fue describir la utilidad de la linfopenia y otros biomarcadores como factores predictivos de severidad en la infección por SARS-CoV-2 en pacientes pediátricos hospitalizados en el Servicio de Emergencia, se analizaron datos de 97 pacientes con diagnóstico confirmado de SARS-CoV-2. El grupo etario más frecuentemente afectado fue el de lactantes, con predominio del género masculino. La evolución clínica predominante fue la leve en todos los grupos de edad, sin registrarse casos de mayor severidad en la muestra estudiada.

En relación a los biomarcadores hematológicos, si bien se observaron promedios ligeramente superiores de hemoglobina y hematocrito en el grupo con evolución moderada, estas diferencias no alcanzaron significancia estadística. La leucopenia fue infrecuente en la muestra general, mientras que la leucocitosis se presentó en casi la mitad de los pacientes, aunque los promedios entre los grupos de evolución leve y moderada no mostraron diferencias significativas.

No obstante, el análisis de la fórmula diferencial leucocitaria reveló una media de linfocitos significativamente menor en el grupo de pacientes con evolución moderada en comparación con el grupo de evolución leve. Aunque la linfopenia absoluta se observó en una pequeña proporción de la muestra total, su frecuencia fue mayor en el grupo de evolución moderada. Este hallazgo, respaldado por la prueba de hipótesis estadística, sugiere una relación significativa entre la presencia de linfopenia y una mayor severidad clínica (moderada) de la infección por SARS-CoV-2 en la población pediátrica estudiada.

Adicionalmente, el promedio del conteje diferencial de neutrófilos fue significativamente más alto en los pacientes con evolución moderada respecto a los de evolución leve, lo cual también resultó estadísticamente significativo. En contraste, el conteje absoluto de plaquetas no mostró diferencias significativas entre los grupos de severidad, y la plaquetopenia fue un hallazgo minoritario.

En cuanto a los marcadores bioquímicos, la LDH se encontró elevada en más de la mitad de la muestra, con una diferencia estadísticamente significativa entre los promedios de los grupos según la evolución clínica, siendo más alto en el grupo de evolución moderada.

Por otro lado, en relación a ciertas pruebas de la coagulación, el Dímero-D no se encontró elevado en ningún paciente, incluso en aquellos con evolución moderada, y la comparación de medias entre los grupos no fue significativa. Los niveles de Fibrinógeno mostraron casos de hipo e hiperfibrinogenemia, pero sin diferencias estadísticas significativas entre los grupos de severidad. Finalmente, aunque la prolongación del PT y PTT fue más frecuente en el grupo de evolución moderada, estas diferencias no alcanzaron significancia estadística.

En relación a los marcadores biológicos de inflamación, la PCR cuantificada resultó positiva en la gran mayoría de los pacientes, sin observarse una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de evolución clínica leve y moderada. Este hallazgo sugiere que, si bien la PCR es positiva con frecuencia en la infección por SARS-CoV-2, su mera positividad en la cuantificación inicial no discrimina significativamente entre la evolución leve y moderada en la población pediátrica estudiada.

En pacientes pediátricos hospitalizados con SARS-CoV-2, la linfopenia y neutrofilia emergieron como biomarcadores hematológicos potencialmente predictivos de evolución moderada. La elevación de LDH también se asoció significativamente con esta severidad. Otros biomarcadores analizados no mostraron diferencias significativas entre la evolución leve y moderada. La ausencia de casos graves limita la generalización a mayor severidad, sugiriendo la necesidad de futuras investigaciones con muestras más amplias y diverso espectro clínico para confirmar estos hallazgos.

RECOMENDACIONES

En el quehacer práctico clínico de la atención pediátrica, los resultados obtenidos en este estudio permiten proponer que la linfopenia y la neutrofilia podrían considerarse como marcadores tempranos de potencial evolución moderada en pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2, justificando una vigilancia clínica más estrecha y la posible intensificación de medidas de soporte. También la medición de LDH podría integrarse en la evaluación inicial para identificar pacientes con mayor riesgo de desarrollar una evolución moderada. A pesar de esta utilidad, dada la ausencia de casos graves en la muestra, la utilidad predictiva de estos biomarcadores para formas más severas de la enfermedad aún es desconocida.

Estudios futuros en cohortes pediátricas amplias y heterogéneas son mandatorios para validar la utilidad predictiva de linfopenia, neutrofilia y LDH en la estratificación de la severidad clínica de la infección por SARS-CoV-2. Se enfatiza la necesidad de cautela en la aplicación clínica de estos hallazgos preliminares. Urge la investigación de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la asociación entre linfopenia/neutrofilia y la progresión de la enfermedad pediátrica, así como la exploración de biomarcadores hematológicos, inmunológicos y moleculares alternativos para una predicción de severidad optimizada. El análisis longitudinal de la dinámica temporal de estos marcadores se considera esencial para determinar su valor pronóstico en la evolución de la infección por SARS-CoV-2 en la población pediátrica.

Estos hallazgos deben difundirse en la comunidad médica y científica a través de publicaciones y presentaciones en congresos y ser incorporados en programas de formación para pediatras y médicos de emergencia locales, enfatizando la potencial utilidad y las limitaciones de estos biomarcadores.

La identificación temprana de pacientes de riesgo podría optimizar la asignación de recursos y orientar el desarrollo de terapias dirigidas, lo que justifica la comunicación de estos resultados a las autoridades sanitarias para la

implementación de la disponibilidad de biomarcadores predictivos de severidad en los centros de salud.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud (OMS) Información básica sobre la COVID-19. Web. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19>.
2. Organización Panamericana de la Salud, coronavirus Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/coronavirus>.
3. Organización Panamericana de la Salud, Informe de la situación de la COVID-19. OPS Web. Disponible en: <https://www.paho.org/es/informes-situacion-covid-19>.
4. Organización panamericana de la salud. Niños, niñas y adolescentes están profundamente afectados por la pandemia de COVID-19). OPS Web. [citado 2024 Jun 17]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/15-9-2021-ninos-ninas-adolescentes-estan-profundamente-afectados-por-pandemia-covid-19>
5. Calvo C, García M, de Carlos-Vicente JC, Vázquez-Martínez JL; Recomendaciones sobre el manejo clínico de la infección por el «nuevo coronavirus» SARS-CoV-2. Grupo de trabajo de la Asociación Española de Pediatría (AEP). *An Pediatr.* (2020) [citado 2024 Jun 17];(4):241.e1-241.e11. doi:10.1016/j.anpedi.2020.02.001.
6. Atamari-Anahui N, Cruz-Nina ND, Condori-Huaraka M, Nuñez-Paucar H, Rondón-Abuhadba EA, Ordoñez-Linares ME et al. Characterization of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children and adolescents in Latin American and the Caribbean countries: A descriptive study. *Medwave* (2020). [citado 2024 Jun 17];20(08). doi: 10.5867/medwave.2020. 08.8025
7. SLIPE. Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica: Guía sobre vacunación para COVID-19 en niños. [citado 2024 Jun 17]. Disponible en: <https://slipe.org/web/wp-content/uploads/2023/04/Publicacion-vacunas-covid-ninos.pdf>
8. Alves Cunha A, Quispe Cornejo A, Ávila Hilari A, Valdivia Cayoja A, Chino Mendoza J, Vera Carrasco O. Breve historia y fisiopatología de COVID-19. *Cuad Hosp Clín.* [Internet].(2020).[citado 2023 Jun 24]; 61(1):130-143. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1652-6776202000010011&lng=es.
9. Santos Pérez, Luis Alberto. Lo que sabemos de la COVID-19. *Acta Médica del Centro.*(2021).[citado 2024 Jun 17];15(4),632-692. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2709-79272021000400632&lng=es&tlng=es.

10. Sun Y, Zou Y, Wang H, Cui G, Yu Z, Ren Z. Immune response induced by novel coronavirus infection. *Front Cell Infect Microbiol.* (2022). [citado 2024 Jun 17];25;12:988604. doi: 10.3389/fcimb.2022.988604.
11. Annals of internal medicine. In the clinic, COVID-19. Web, Octubre 2023. [citado 2024 Jun 17]. Disponible en: <https://www.svinfectologia.org/images/Coronavirus2020/INTHECLINICcCOVID-19.pdf>.
12. Zavala Yamarte AY, Donoso Martel NC, Franco Yamarte AB, Contreras M, Carrero Y, Villaparedes-Moreno YF, Balza Novoa RR. Linfopenia como predictor de severidad en pacientes con infección por SARS-CoV-2. *Kasmera* [Internet]. (2023). [citado 24 de junio de 2023];51:e5137774. Disponible en: <https://produccioncientificaluz.org/index.php/kasmera/article/view/37774>
13. Arreaga C. Dímero-D y otros biomarcadores asociados con la letalidad en pacientes con COVID-19. *Vive Rev. Salud* [Internet]. 2022. [citado 2024 Jun 17];5(14): 535-551. Disponible en: <https://doi.org/10.33996/revistavive.v5i14.167>
14. Lu, X., Zhang, L., Du, H., Zhang, J., Li, Y. Y., Qu, J., Zhang, W., Wang, Y., Bao, S., Li, Y., Wu, C., Liu, H., Liu, D., Shao, J., Peng, X., Yang, Y., Liu, Z., Xiang, Y., Zhang, F., Silva, R. M.... Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study Team SARS-CoV-2 Infection in Children. *The New England journal of medicine.* (2020). [citado 2024 Jun 17];382(17), 1663–1665. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2005073>
15. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, Tong S. Epidemiología de COVID-19 entre niños en China. *Pediatría.* (2020). [citado 2024 Jun 17]; 145 (6): doi:10.1542/peds.2020-0702
16. Bourkhis L, Fakiri KE, Nassih H, et al. Anomalías de laboratorio en niños con la nueva enfermedad por coronavirus 2019. *Perspectivas de la medicina clínica.* (2020). [citado 2024 Jun 17];14. doi: 10.1177/1179556520955177
17. Acosta Torres J, Pérez Cutiño M, Rodríguez Prieto M & Morales González A. COVID-19 en pediatría: aspectos clínicos, epidemiológicos, inmunopatogenia, diagnóstico y tratamiento. *Rev Cubana Pediatr.* (2020). [citado 2024 Jun 17]; 92(Supl.1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312020000500007&lng=es&tlng=es
18. Piriz Assa A, Ortiz Sablón J, Ramos Hernández G, Fornaris Pérez Y & Poll Ayala Y. Linfocitopenia como biomarcador de gravedad en pacientes pediátricos con la COVID-19. *Revista Cubana de Medicina Militar.* (2023). [citado 2025 May 14];92 52(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572023000300001&lng=en&tlng=es

19. Saravia Henríquez, K., Flores, K., Oliva Marín, J., Sánchez García, M., & Domínguez de Quijada, R. Caracterización clínico-epidemiológica de pacientes pediátricos con COVID-19 atendidos en un Hospital regional de El Salvador. *Acta Ped México*. (2023). [citado 2025 May 14]; 44(6), 419-431. <https://doi.org/10.18233/apm.v44i6.2567>
20. Galíndez, M. E., Drummond, T., Rodríguez, B., Rojas, M. F., & Galvis, Y. Caracterización clínico epidemiológica de niños con sospecha de la COVID-19 en el Hospital Universitario de Caracas. *Boletín Venezolano De Infectología*. (2021). [citado 2025 May 14]; 31(2), 102–110. Disponible en: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_bvi/article/view/22589
21. Mata M. (2023) *Caracterización clínica- epidemiológica en pacientes pediátricos con diagnóstico de SARS-CoV-2 Departamento de pediatría. Hospital General Nacional “Dr. Ángel Larralde” periodo enero 2.021 y diciembre 2.022* [trabajo especial de grado, Universidad de Carabobo].(2024) Disponible en: <http://mriuc.bc.uc.edu.ve>
22. Asociación Médica Mundial (AMM) (2015) Declaración de Helsinki de la AMM – Principios Éticos para las Investigaciones Médicas en Seres Humanos. [citado 10 agos de 2022]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
23. M. Melo. Valls, T. Murciano. Carrillo. Interpretación del hemograma y pruebas de coagulación. *Pediatr Integral* [Internet].(2012).[citado 13 May 2025]; XVI (5): 413.e1-413.e6. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/numeros-anteriores/publicacion-2012-06/interpretacion-del-hemograma/>
24. Huerta Aragonés J, Cela de Julián E. Hematología practica: interpretación del hemograma y de las pruebas de coagulación. En: *AEPap* (ed.). Curso de Actualización pediatría 2018. Madrid: Lúa Ediciones 3.0;2018.pp.507-526. Disponible en: https://www.aepap.org/sites/default/files/507-526_hematologia_practica.pdf
25. Aranda Torrelío E. Interpretación de la deshidrogenasa láctica. *Rev. bol. ped.* [Internet]. (2010). [citado 2025 may 14]; 49(2):132-134. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-06752010000200009&lng=es.
26. Schlenz H, Intemann T, Wolters M. et al. Percentiles de referencia de la proteína C reactiva en niños preadolescentes en Europa, basados en la población del estudio IDEFICS. *Int J Obes*. (2014); 38 (S2), S26–S31 <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.132>

ANEXO A

PERMISO INSTITUCIONAL



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD.
DIRECCION DE POSTGRADO.
HOSPITAL GENERAL NACIONAL DR. ANGEL LARRALDE.
SERVICIO DE PEDIATRIA Y PUERICULTURA.
PROYECTO DE INVESTIGACION.



SOLICITUD DE AVAL ANTE COMITÉ DE BIOÉTICA.

Atención Dr. Heberson Galvis.

Recibe ante todo un cordial saludo, quien suscribe, **Naimily Valeria El Hamra Alvarado** portadora de la cedula de identidad **24.425.577**, medico residente de tercer año del postgrado de puericultura y pediatría de esta institución, me dirijo a los miembros del comité de Bioética del hospital General Nacional "Dr. Ángel Larralde" para presentar mi proyecto especial de grado, como requisito para obtener titulo de Pediatra puericultor, cuyo titulo es: **LINFOPENIA Y BIOMARCADORES COMO FACTORES PREDICTORES DE SEVERIDAD EN INFECCION POR SARS-COV2 EN PACIENTES PEDIATRICOS**. En este sentido, solicito su autorización para la aplicación de dicho estudio enmarcado dentro de la normativa ética y legal para la elaboración y presentación de los trabajos de investigación. Todo ello sobre la base de los principios establecidos en el "Código de ética para la vida", la responsabilidad, no maleficencia, beneficencia, justicia y autonomía.

La investigación se desarrollada en el paradigma: Cuantitativo.

Línea de investigación adscrita: Infectología pediátrica.

La doctora Aracelys Valera De Magdaleno, miembro adjunto del servicio de pediatría y puericultura acepto la tutoría de este trabajo.

Dr. Heberson E. Galvis Q
Médico Internista
C.I. 24.328.689
MPPS: 130779 CMC: 13502
[Firma]
Dr. Heberson Galvis



ANEXO B



Gobierno Bolivariano de Venezuela
Ministerio del Poder Popular para la Salud

FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN DE CASO COVID -19

1. N° de Ficha:
2. Fecha de Elaboración: ____/____/____
3. Establecimiento

1 a. DATOS PERSONALES

4. NO Cedulado SI ____ NO ____

V ☐
E ☐

5. CI ____
Pasaporte ____
Indocumentado ____
Sin datos de identificación ____

6. C.I.

7. Primer Nombre :
8. Segundo Nombre :
9. Primer Apellido:
10. Segundo Apellido:

11. Sexo

M ☐
F ☐

12. Fecha de nacimiento: ____/____/____
13. Edad:
14. Entidad de Residencia:
15. Municipio de Residencia:

16. Parroquia de Residencia
17. Urb./Sector/ Barrio/ Comunidad:
18. Av./Carrera/ Calle/Esquina/Vereda:
19. Casa/Edif./ Quinta/Galpón:

20. Piso y Apto / Planta/ Local :
21. Teléfono celular:
22. Teléfono de habitación:
23. Ocupación:
24. Médico:

25. Condición de sospecha : SI ____ NO ____
26. Fecha de inicio de síntomas: ____/____/____
27. Representante nacionalidad

V ☐
E ☐

28. Ci o pasaporte N°

29. Nombre del representante:
30. Infección Respiratoria Aguda (IRA): Leve ____ Mod. ____ Grave ____
31. Estado de atención:
32. Municipio de atención:
33. Parroquia de atención

1 b . POBLACIÓN EN RIESGO / ANTECEDENTES PERSONALES

34.Comorbilidad	SI	34.Comorbilidad	SI	34.Comorbilidad	SI	35. Condición	SI
Hipertensión arterial (acorde con la edad)		Diabetes		Cáncer		Hábitos tabáquicos	
Asma		Enf. broco pulmonar obstructiva crónica (Ebpoc)		Cardiopatías		Embarazada / puerpera	
Tuberculosis		Obesidad		Enfermedades Inmunológicas		Trabajador de salud	
						60 años y más	

1c. LABORATORIO : CODIGO DE BARRA / TIPO DE MUESTRA / FECHA

36. Posee código de barra: SI ____ NO ____
Si es afirmativa coloque el código: 00
37. Tipo de Muestra :

38. Fecha de toma de muestra : ____/____/____

ANEXO C

FICHA DE REGISTRO N° _____

Historia clínica N°		Fecha	
Edad exacta: _____ meses/años	Recién nacido	Sexo	Femenino _____
	Lactante		
	Pre escolar		
	Escolar		Masculino _____
	Adolescente		
Datos para Clasificación según nivel de severidad clínica	Leve	Parámetro en el momento clínico de mayor severidad en evolución	- Signos y síntomas: _____ - Dificultad para respirar _____ - Alteración Radiología Tórax _____ - Evidencia Enfermedad vías respiratorias inferiores _____ - SatO2 % ingreso Fio2 0,21 _____ - Índice PaFiO2 _____ - Frecuencia respiratoria para edad _____ - Complicaciones _____
	Moderada		
Biomarcadores	Severa		
	<u>Hematología</u>	Linfopenia	Ausente
	<u>LDH</u>		
	PCR cuantificada		Presente
	<u>Dímero D</u>		
	<u>Fibrinógeno</u>		
Tiempos de coagulación PT _____ PTT _____			

Fuente: Datos Propios de la Investigación (El Hamra N; 2.024).