



## ORIGINAL

# Ingresos COVID-19: intentando comprender el impacto real de la infección en pacientes hospitalizados<sup>☆</sup>



Claudia Solito<sup>a,1</sup>, María Hernández-García<sup>a,b,\*,1</sup>, Noelia Arguedas Casamayor<sup>a</sup>, Alba Pavón Ortiz<sup>a</sup>, Rosa Pino<sup>a</sup>, Laia Alsina<sup>c,d,e,f,g</sup> y Mariona Fernández de Sevilla<sup>a,b,e,h</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Sant Joan de Déu Barcelona, Barcelona, España

<sup>b</sup> Grupo de Estudio de Enfermedades Infecciosas y Microbioma, Institut de Recerca Sant Joan de Déu (IRSJD), Barcelona, España

<sup>c</sup> Grupo de Estudio de Enfermedades por Disfunción Inmune en Pediatría, Institut de Recerca Sant Joan de Déu (IRSJD), Barcelona, España

<sup>d</sup> Unidad de Inmunología Clínica e Inmunodeficiencias Primarias, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital Sant Joan de Déu Barcelona, Barcelona, España

<sup>e</sup> Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

<sup>f</sup> Programa de Inmunología Clínica, Hospital Sant Joan de Déu-Hospital Clínic, Barcelona, España

<sup>g</sup> Plataforma de Terapias Avanzadas, Hospital Sant Joan de Déu-Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

<sup>h</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBER-ESP), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

Recibido el 24 de octubre de 2023; aceptado el 8 de febrero de 2024

Disponible en Internet el 23 de marzo de 2024

## PALABRAS CLAVE

COVID-19;  
Ingresos;  
Infecciones  
asintomáticas;  
SIM-PedS

## Resumen

**Introducción y objetivo:** Varios estudios han sugerido que la tasa de hospitalización por COVID-19 en niños y adolescentes puede reflejar la prevalencia de la infección más que la gravedad de la enfermedad. El objetivo de este estudio fue describir las características clínicas de pacientes pediátricos hospitalizados con infección por SARS-CoV-2, con el fin de comprender si este fue el principal motivo de ingreso.

**Métodos:** Estudio de cohortes retrospectivo que incluyó a pacientes de cero a 18 años con infección por SARS-CoV-2 o síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS), ingresados en un hospital infantil de tercer nivel en España entre el primero de enero de 2020 y el 31 de diciembre de 2021.

<sup>☆</sup> Presentación previa: Estudio presentado en la VII Reunión Anual de la Sociedad Española de Pediatría Interna Hospitalaria (SEPIH), 21-22 de octubre, 2022, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [maria.hernandezg@sjd.es](mailto:maria.hernandezg@sjd.es) (M. Hernández-García).

<sup>1</sup> Estos autores contribuyeron por igual y comparten la primera autoría.

**Resultados:** Se incluyeron 228 pacientes, de los cuales 150 fueron ingresos causados por COVID (infección por SARS-CoV-2 como principal causa de hospitalización) y 78 fueron ingresos no causados por COVID (infección por SARS-CoV-2 no relacionada con la hospitalización). Entre los ingresos causados por COVID, 58 pacientes tenían comorbilidades; 49 cursaron con enfermedad respiratoria aguda (neumonía, broncoespasmo o bronquiolitis); y 27 fueron diagnosticados de SIM-PedS; este diagnóstico se observó con más frecuencia durante el primer año de la pandemia (variante *wild type*). El 80% de los pacientes con enfermedad respiratoria aguda necesitaron algún tipo de soporte respiratorio, principalmente oxígeno de bajo flujo (OBF). La gravedad de la enfermedad fue similar con todas las variantes del virus. Dos pacientes (ambos con comorbilidades graves) fallecieron por afecciones relacionadas con la COVID-19.

**Conclusiones:** En nuestro estudio, un tercio de los pacientes fueron hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 pero no a causa de ella. La enfermedad respiratoria aguda tuvo menos incidencia y mejor pronóstico que en la población adulta, mientras que el SIM-PedS fue una causa importante de morbilidad y hospitalización. La mortalidad fue extremadamente baja.

© 2024 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## KEYWORDS

COVID-19;  
Patient admission;  
Asymptomatic  
infections;  
MIS-C

## COVID-19 Admissions: trying to define the real impact of infection in hospitalized patients

### Abstract

**Introduction and objective:** Several studies have suggested that the hospitalization rate for COVID-19 in children and adolescents may reflect the prevalence of the infection rather than the severity of the disease. The aim of this study was to describe the clinical features of hospitalised paediatric patients with SARS-CoV-2 infection in order to understand if the infection was the reason for admission.

**Methods:** Retrospective cohort study including patients aged 0 to 18 years with SARS-CoV-2 infection or multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) admitted to a tertiary care children's hospital in Spain between 01/01/2020 and 12/31/2021.

**Results:** 228 patients were included, corresponding to 150 cases of COVID-related admission (SARS-CoV-2 infection as main cause of hospitalization) and 78 of non-COVID-related admission (SARS-CoV-2 infection unrelated to the hospitalization).

In the group of COVID-related admissions, 58 patients had comorbidities. Forty-nine patients had acute respiratory disease (pneumonia, bronchospasm or bronchiolitis). Multisystem inflammatory syndrome in children was diagnosed in 27 and was significantly more frequent in the first year of the pandemic (wild type virus). Eighty percent of patients with acute respiratory disease needed respiratory support, mostly low-flow oxygen therapy. The severity of the disease was similar in all virus variants. Two patients (both with severe comorbidities) died from COVID-related conditions.

**Conclusions:** In our study, one third of the patients were admitted *with* SARS-CoV-2 infection but not *because of it*. Acute respiratory disease was less frequent and had a better prognosis compared to the adult population, while MIS-C was a major cause of morbidity and hospitalization. The fatality rate was extremely low.

© 2024 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

Varios estudios han sugerido que la infección por SARS-CoV-2 en la población pediátrica es menos prevalente y menos contagiosa que en los adultos. Su gravedad también parece ser menor en los niños, con un mayor porcentaje de casos asintomáticos y leves<sup>1-4</sup>. Las formas graves agudas del COVID-19 que se han descrito han resultado ser más comunes en adolescentes y pacientes con comorbilidades<sup>5-8</sup>. Por otro lado, el síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico

vinculado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS) se ha descrito como una causa importante de ingreso hospitalario y mortalidad<sup>9-12</sup>.

En general, las tasas de hospitalización pediátricas durante la pandemia fueron bajas en los países occidentales<sup>2,3,8,13,14</sup>, con excepción de un aumento durante la ola de ómicron (variante B.1.1.529). En Estados Unidos, a principios de 2022, la tasa de hospitalización por COVID-19 en niños de cero a cuatro años llegó a quintuplicarse en comparación con los casos reportados en los meses anteriores. Estos datos causaron preocupación sobre el posible impacto

de las nuevas variantes en la población pediátrica, aunque también se justificaban por el hecho de que este grupo etario era el único en el que la vacunación todavía no estaba autorizada en aquel momento<sup>15</sup>. En España, la primera campaña de vacunación frente a SARS-CoV-2 en la población de 16 a 29 años comenzó el 30 de junio de 2021. La campaña de vacunación para niños de 12 a 15 años comenzó el 4 de agosto de 2021, y la de niños de cinco a 11 años el 15 de diciembre de 2021.

Debido al cribado universal de infección por SARS-CoV-2 llevado a cabo en todos los pacientes ingresados, algunos investigadores han sugerido que la tasa de hospitalización en pacientes pediátricos podría reflejar la prevalencia de la infección más que la gravedad de la enfermedad. Esto podría llevar a sobreestimar el número de casos que realmente requieren ingreso hospitalario<sup>14</sup>.

El objetivo de este estudio fue describir las características clínicas de pacientes pediátricos hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 confirmada durante los primeros dos años de la pandemia con objeto de esclarecer si este fue el principal motivo de ingreso. Una mayor comprensión del impacto del COVID-19 en pediatría podría ser útil para evaluar las estrategias de salud pública.

## Pacientes y métodos

### Sujetos y entorno de estudio

Estudio de cohortes retrospectivo en pacientes de cero a 18 años de edad diagnosticados de infección aguda por SARS-CoV-2 o SIM-PedS ingresados entre el primero de enero de 2020 y el 31 de diciembre de 2021 en un hospital infantil terciario en España.

El diagnóstico de infección aguda se basó en la detección de ARN de SARS-CoV-2 por medio de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR) en muestras de hisopado o aspirado nasofaríngeo (ANF) o saliva o en la detección de antígeno de SARS-CoV-2 en ANF, de acuerdo con el protocolo del centro en el momento del ingreso. El diagnóstico de SIM-PedS se realizó aplicando los criterios de clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que además de antecedentes y hallazgos de laboratorio compatibles requiere evidencia de antecedente de infección por SARS-CoV-2 (confirmada por RT-PCR, prueba de antígenos o serología positiva con detección de anticuerpos contra la proteína S de SARS-CoV-2 (Abbott) o antecedente conocido de contacto con un paciente con COVID-19<sup>10</sup>.

Se excluyeron a los pacientes reingresados en menos de 90 días con RT-PCR positiva por el prolongado tiempo de excreción viral conocido para el virus, con excepción de los pacientes inmunocomprometidos reingresados con síntomas respiratorios y una prueba de antígenos positiva, que se consideraron casos de infección aguda<sup>16-18</sup>.

Es importante tener en cuenta que tanto los criterios para realizar pruebas de detección de SARS-CoV-2 como los métodos diagnósticos utilizados variaron considerablemente durante el periodo de estudio. Al principio de la pandemia, debido a la escasez de los *tests*, la prueba de RT-PCR solo se utilizaba en pacientes con sospecha de infección<sup>19,20</sup>. Desde junio de 2020, se llevó a cabo el cribado universal en

todos los pacientes ingresados (incluyendo a los ingresados en la unidad de psiquiatría infantil y adolescente). Una vez se autorizaron las pruebas rápidas de antígenos (laboratorios Roche), se realizaron en pacientes mayores de un año con síntomas respiratorios de cinco a 10 días de evolución, utilizándose la prueba RT-PCR en el resto de los pacientes.

### Variables

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes seleccionados para obtener información sobre enfermedades subyacentes, el curso de la enfermedad, los hallazgos radiológicos, de laboratorio y microbiológicos, el tratamiento recibido y la evolución.

Los casos se clasificaron como: COVID-19 como motivo del ingreso (ingresos causados por COVID) y COVID-19 como infección en el momento del ingreso no relacionada con la hospitalización (ingresos no causados por COVID).

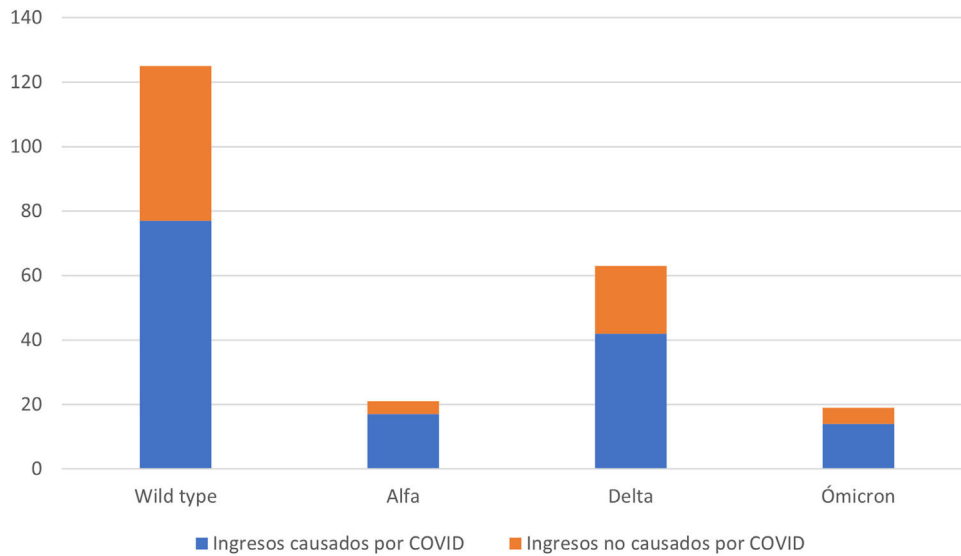
Los casos en los que el SARS-CoV-2 fue el motivo principal del ingreso (causa directa) o en los que se consideró que el paciente no habría necesitado ser ingresado de no haber sido por la infección (causa indirecta) se clasificaron como ingresos causados por COVID. Esto incluiría las infecciones respiratorias agudas (bronquiolitis, broncoespasmo, neumonía), el SIM-PedS, el ingreso para observación en pacientes con riesgo y los lactantes febriles con neutropenia en los que no se detectó ninguna otra infección. El fenotipo clínico de los pacientes con ingresos causados por COVID se comparó en distintos periodos basados en las variantes predominantes (> 50% de las muestras aleatorias) en nuestro entorno: variante silvestre o *wild type* (marzo 2020-enero 2021), alfa (febrero 2021-mayo 2021), delta (junio 2021-noviembre 2021) y ómicron (diciembre 2021-abril 2022)<sup>21,22</sup>. Hemos de resaltar que el periodo de estudio terminó el 31 de diciembre, justo al comenzar la ola de ómicron.

Por otro lado, los pacientes hospitalizados por otros motivos con resultados positivos en el cribado de SARS-CoV-2 al ingreso se consideraron ingresos no causados por COVID. Los casos inciertos se debatieron entre los investigadores hasta alcanzar un consenso.

Con respecto a las coinfecciones, en los niños de cero a cuatro años de edad con síntomas respiratorios se realizaron pruebas para la detección del virus respiratorio sincitial (VRS) e influenza A/B durante la temporada epidémica, además del cribado de SARS-CoV-2, en muestras de hisopado o ANF (ensayo Xpert® Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-Respiratory [Cepheid, Sunnyvale, CA, USA] o Allplex™ SARS-CoV-2/FluA/FluB/RSV [Seegene Inc, Seoul, South Korea]). También se realizaron pruebas de RT-PCR para múltiples virus respiratorios (panel BIOFIRE Respiratory 2.1 plus [RP2.1 plus] [Biomerieux, Marcy l'Etoile, France] o panel QIAstat-Dx Respiratory SARS-CoV-2 [Qiagen, Hilden, Germany]) en muestras de ANF o aspirado traqueal, así como cultivos, en todos los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) por complicaciones respiratorias y en determinados pacientes con comorbilidades respiratorias.

Se realizó hemocultivo en casos de sepsis o fiebre con empeoramiento del estado general.

En lo concerniente al tratamiento específico para el COVID-19 se debe tener en cuenta que las guías variaron considerablemente a lo largo del periodo bajo estudio.



**Figura 1** Pacientes ingresados y variantes predominantes de SARS-CoV-2.

Todos los pacientes de alto riesgo ingresados para observación, con diagnóstico de enfermedad respiratoria aguda o SIM-PedS o ingresados en la UCIP, permanecieron en seguimiento en consultas externas del hospital durante un mínimo de tres meses tras el ingreso. El resto de los pacientes fueron derivados al pediatra de atención primaria.

### Análisis estadístico y consideraciones éticas

Se calcularon estadísticos descriptivos, expresando los resultados como media y rango intercuartílico (IQR) o como proporciones, según correspondiese. Las variables categóricas se compararon con las pruebas de  $\chi^2$  y  $f$  de Fisher, y los valores  $p$  inferiores a 0,05 se consideraron indicativos de diferencias estadísticamente significativas. Los análisis estadísticos se realizaron con el *software* Stata, versión 15.1 (StataCorp LLC. Texas, USA).

El estudio se llevó a cabo en conformidad con los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité ético institucional (PIC-90-22). Teniendo en cuenta el gran número de pacientes esperable en la muestra y la naturaleza no experimental del estudio, el comité aprobó la exención de consentimiento informado. Los datos de los pacientes se registraron en una base de datos localizada en una carpeta protegida en la intranet del hospital y fueron codificados por profesionales externos al grupo de investigación para salvaguardar la confidencialidad de los pacientes.

### Resultados

Durante el periodo de estudio, 201 pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2 y 27 con SIM-PedS fueron ingresados en el hospital. De este total, 129 (56%) eran varones.

Se clasificó a 150 pacientes (66%) como ingresos causados por COVID y a 78 (34%) como ingresos no causados por COVID. La edad mediana en estos grupos fue de seis años (IQR: 0,1-13,9) y ocho años (IQR: 0,6-14,5), respectivamente.

Debido al calendario de vacunación frente a SARS-CoV-2, solo cuatro de los pacientes en la muestra habían

completado la pauta de dos dosis de vacuna antes del ingreso.

La **figura 1** muestra el número de ingresos causados por COVID y no causados por COVID en relación con la variante predominante de SARS-CoV-2.

### Ingresos causados por COVID

En el grupo de ingresos causados por COVID, 58 pacientes (39%) tenían una o más comorbilidades. Las más frecuentes fueron el asma, la obesidad, las enfermedades neurológicas, las enfermedades pulmonares y las inmunodeficiencias (**tabla 1**).

El diagnóstico más frecuente al alta fue la neumonía (23%), seguida de síndrome febril en lactante menor de tres meses (21%), SIM-PedS (18%) e ingreso para observación en pacientes de alto riesgo (13%) (**tabla 1**).

El SIM-PedS se observó con mayor frecuencia en la ola de la variante *wild type* de SARS-CoV-2, mientras que la enfermedad respiratoria aguda y otros diagnósticos (incluyendo las manifestaciones gastrointestinales) se observaron con mayor frecuencia en la ola de la variante delta (**fig. 2**). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p = 0,012$ ) (**tabla 2**).

De los 150 pacientes con ingresos causados por COVID, 24 (16%) tuvieron que ser ingresados en la UCIP: 13 (54%) con SIM-PedS por necesitar soporte vasoactivo, 10 (42%) con enfermedad respiratoria aguda por necesitar soporte respiratorio más agresivo y uno (4%) con encefalitis por requerir observación y monitorización estrictas.

El porcentaje de pacientes que requirieron ingreso en la UCIP fue del 20% ( $n = 10$ ) en el grupo con enfermedad respiratoria aguda y del 48% ( $n = 13$ ) en el grupo con SIM-PedS.

Se clasificaron 123 casos según el nivel de gravedad (excluyendo los 27 de SIM-PedS del total de 150 para evitar sesgos que pudieran llevar a sobreestimar la gravedad). Se clasificaron 83 casos (68%) como leves (sin necesidad de soporte respiratorio), 27 (22%) como moderados (necesidad de oxígeno de bajo flujo [OBF]), cuatro (3%) como graves

**Tabla 1** Comorbilidades y diagnósticos al alta en pacientes con ingresos causados por COVID

Ingresos causados por COVID (n = 150)	
Comorbilidades	n (%)
<i>Otra enfermedad neurológica</i>	14 (9%)
<i>Asma</i>	12 (8%)
<i>Obesidad/Sobrepeso</i>	12 (8%)
<i>Otra enfermedad pulmonar</i>	8 (5,3%)
Apnea del sueño	3 (2%)
Bronquiectasia	2 (1,3%)
Síndrome aspirativo crónico secundario a enfermedad neurológica	2 (1,3%)
Displasia broncopulmonar	1 (0,6%)
<i>Inmunodeficiencia</i>	8 (5,3%)
Secundaria	5 (3,3%)
Primaria (síndrome mielodisplásico)	1 (0,6%)
Primaria (deficiencia de MyD88)	1 (0,6%)
Primaria (asplenia congénita)	1 (0,6%)
<i>Sibilantes recurrentes</i>	5 (3,3%)
<i>Parálisis cerebral</i>	4 (2,6%)
<i>Cardiopatía congénita</i>	4 (2,6%)
<i>Otra enfermedad metabólica</i>	4 (2,6%)
Aciduria glutárica tipo 1	2 (1,3%)
Hipotiroidismo	1 (0,6%)
Déficit de OTC (ornitina carbamil transferasa)	1 (0,6%)
<i>Prematuridad ≤ 34 semanas de gestación</i>	3 (2%)
<i>Nefropatía</i>	3 (2%)
<i>Enfermedad neuromuscular</i>	2 (1,3%)
<i>Síndrome de Down</i>	2 (1,3%)
<i>Diabetes mellitus</i>	2 (1,3%)
<i>Anemia de células falciformes</i>	2 (1,3%)
<i>Otras enfermedades</i>	29 (19%)
Ingresos causados por COVID (n = 150)	
Diagnóstico al alta	n (%)
<i>Neumonía</i>	34 (23%)
<i>Lactante febril menor de 3 meses</i>	32 (21%)
<i>SIM-PedS</i>	27 (18%)
<i>Ingreso para observación de paciente de alto riesgo</i>	20 (13%)
<i>Bronquiolitis</i>	6 (4%)
<i>Broncoespasmo</i>	6 (4%)
<i>Neutropenia febril</i>	6 (4%)
<i>Clínica gastrointestinal con necesidad de rehidratación endovenosa</i>	6 (4%)
<i>Bronconeumonía</i>	3 (2%)
<i>Otros diagnósticos:</i>	10 (7%)
Hiporexia	2 (1,3%)
<i>Status epilepticus</i>	1 (0,6%)
Apnea neonatal	1 (0,6%)
Crup	1 (0,6%)
Disnea (sin neumonía)	1 (0,6%)
Descompensación de cardiopatía congénita	1 (0,6%)
Hepatitis colestásica (en paciente con enfermedad metabólica)	1 (0,6%)
Encefalitis	1 (0,6%)
Trombocitopenia (exacerbación de trombocitopenia immune crónica)	1 (0,6%)

EG: edad gestacional; SIM-PedS: síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SARS-CoV-2; OTC: ornitina carbamil transferasa.

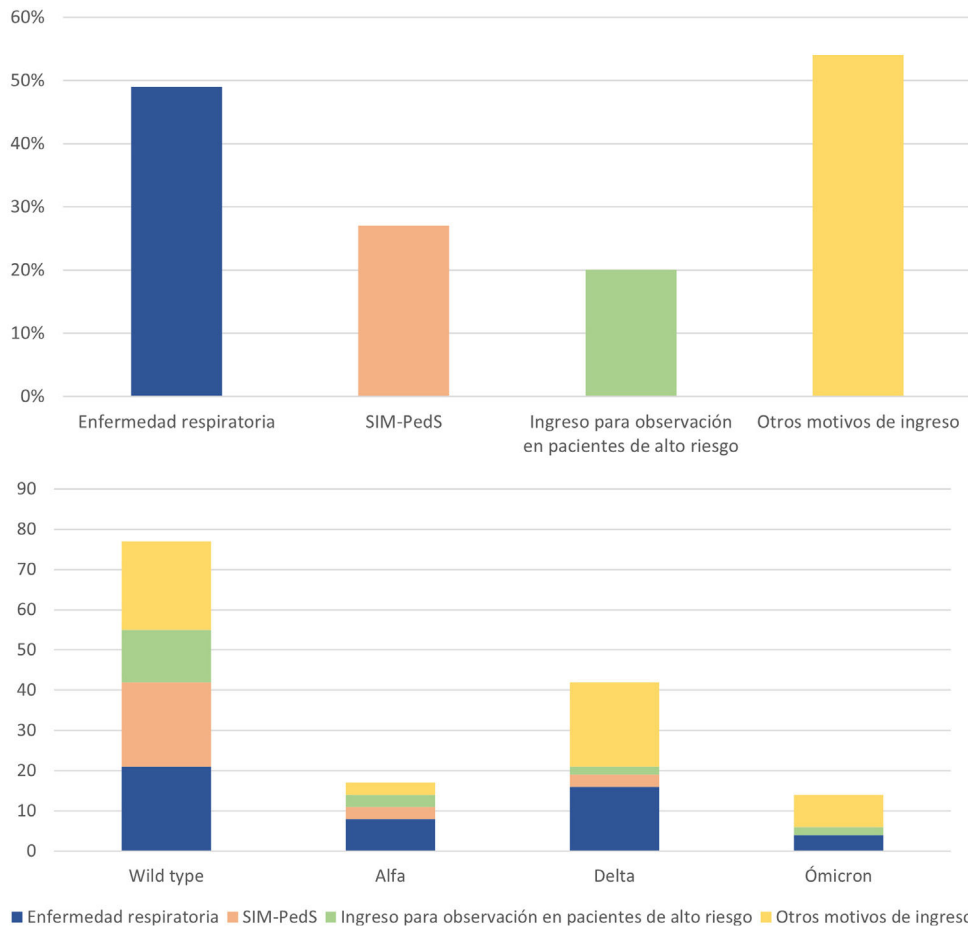


Figura 2 (2.1 y 2.2). Diagnóstico al alta en los ingresos causados por COVID, según el grupo de pacientes y la variante del virus.

Tabla 2 Diagnóstico al alta en ingresos causados por COVID, por grupo de pacientes y variante

	Enfermedad respiratoria aguda	SIM-PedS	Ingreso para observación	Otros motivos de ingreso	Total
Wild type	21	21	13	22	77
Alfa	8	3	3	3	17
Delta	16	2	2	21	42
Ómicron	4	0*	2	8	14
<i>Pearson</i>					
$X^2_{(9)} = 21,2491$					
$p = 0,012$					

\* No se registraron casos de SIM-PedS durante la ola de ómicron debido a los límites del periodo de estudio.  
SIM-PedS: síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SARS-CoV-2.

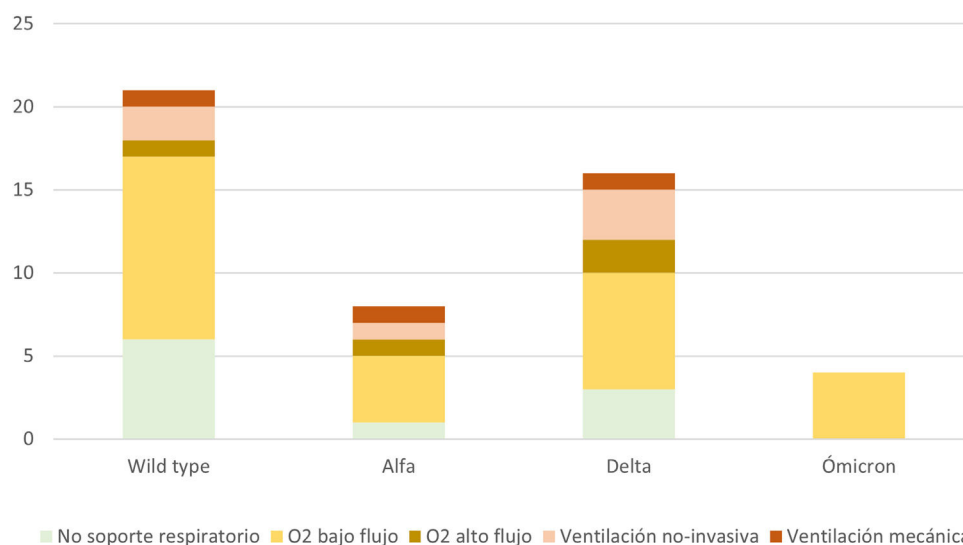
(necesidad de oxígeno de alto flujo [OAF]) y nueve (7%) como críticos (necesidad de ventilación no invasiva [VNI] o ventilación mecánica [VM]).

El análisis por separado de los 49 pacientes con enfermedad respiratoria aguda reveló que 39 (79%) necesitaron algún tipo de soporte respiratorio, principalmente OBF (fig. 3). La gravedad de la enfermedad no varió significativamente entre los periodos correspondientes a las distintas variantes, aunque los cuatro pacientes con enfermedad respiratoria aguda durante la ola de ómicron solo recibieron OBF.

Ninguno de los pacientes en el estudio requirió oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO).

La información sobre el tratamiento específico frente al COVID-19 se presenta en la tabla 3.

Los datos sobre la coinfección se presentan en la tabla 4. Se detectó coinfección bacteriana en tres casos y viral en otros seis casos; entre estos últimos, el patógeno detectado con mayor frecuencia fue rinovirus/enterovirus. Cinco pacientes (el 83% de aquellos con coinfección viral) necesitaron algún tipo de soporte respiratorio, y dos de ellos (33%) requirieron ingreso en la UCIP y VNI/VM. No hubo dife-



**Figura 3** Soporte respiratorio requerido por los pacientes con enfermedad respiratoria asociada a COVID según la variante del virus.

**Tabla 3** Tratamiento específico frente al COVID en pacientes con ingresos causados por COVID

Tratamiento	n (%)
Corticosteroides	51 (34%)
Heparina	41 (27%)
Inmunoglobulinas intravenosas	26 (17%)
Azitromicina	11 (7%)
Remdesivir	4 (2,6%)
Tocilizumab	4 (2,6%)
Tocilizumab + otros anticuerpos monoclonales (siltuximab, anakinra)	1 (0,6%)

rencias estadísticamente significativas en la gravedad de la enfermedad (necesidad de soporte respiratorio o ingreso en la UCIP).

Dos pacientes fallecieron por patologías relacionadas con el COVID, ambos con múltiples comorbilidades. El primero era un niño de 12 años con leucemia linfoblástica aguda que había recibido tratamiento con terapia de células T con receptores quiméricos de antígenos (CAR-T) y con antecedente de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos complicado por enfermedad injerto contra huésped. El segundo era un niño de ocho años con

antecedentes de prematuridad extrema, parálisis cerebral grave, epilepsia e infecciones respiratorias recurrentes.

Un paciente reportó síntomas persistentes de COVID-19 (COVID persistente o *long COVID*) durante el seguimiento. Era un adolescente de 14 años que había sido ingresado en la UCIP por SIM-PedS y describió fatiga y mareos que persistían a los seis meses del ingreso.

Tres pacientes desarrollaron secuelas a largo plazo: una disfunción neurológica a largo plazo secundaria a encefalitis, y los otros dos aneurismas coronarios tras haber desarrollado SIM-PedS.

Por último, cabe mencionar que dos pacientes tuvieron antecedentes de infección previa por SARS-CoV-2, aunque había sido leve y no había requerido ingreso hospitalario.

### Ingresos no causados por COVID

En nuestro estudio, 78 (34%) pacientes fueron clasificados como ingresos no causados por COVID. La [tabla 5](#) detalla los diagnósticos que motivaron sus ingresos. En la mayoría de estos pacientes, la infección por SARS-CoV-2 fue completamente asintomática y solo 26 (33%) fueron oligosintomáticos (síntomas catarrales leves). Ninguno requirió soporte respiratorio de ningún tipo.

**Tabla 4** Coinfecciones bacterianas y virales en pacientes con ingresos causados por COVID

Microorganismo	Tipo de muestra	n (%)
<b>Coinfección bacteriana</b>		
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Aspirado traqueal (cultivo)	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Urocultivo	1
<i>Staphylococcus hominis</i>	Hemocultivo	1
<b>Coinfección viral</b>		
VRS	ANF	2
Rino/enterovirus	ANF	3
Rino/enterovirus, influenza B, parainfluenza	LBA	1

ANF: aspirado nasofaríngeo; LBA: lavado broncoalveolar; VRS: virus respiratorio sincitial.



**Tabla 5** Diagnóstico al alta en ingresos no causados por COVID

Ingresos no causados por COVID (n = 78)	
Diagnóstico	n (%)
Infección del tracto urinario	12 (15%)
Trastorno psiquiátrico	11 (14%)
Apendicitis	8 (10%)
Otros motivos quirúrgicos	8 (10%)
Fractura o traumatismo	6 (8%)
Infección dental o cutánea	6 (8%)
Enfermedad hematooncológica	4 (5%)
Diabetes mellitus	2 (3%)
Recién nacido de madre con resultado positivo para SARS-CoV-2	2 (3%)
Otros diagnósticos	19 (24%)

## Discusión

### Comparación de ingresos causados y no causados por COVID

De todos los pacientes pediátricos ingresados con infección por SARS-CoV-2 durante el periodo de estudio, el 34% no fueron hospitalizados a causa del COVID, ni directa ni indirectamente, lo que sugiere que es muy probable que la tasa de hospitalización por infección por SARS-CoV-2 en la población pediátrica se haya sobreestimado. Otros autores han analizado este aspecto anteriormente, como Kushner et al.<sup>14</sup>, en cuyo estudio se estimó que el 45% de los ingresos probablemente no habían sido causados por el SARS-CoV-2. Este porcentaje es ligeramente mayor que el encontrado en nuestro estudio.

Es importante desagregar y analizar estos dos grupos para definir correctamente el impacto de la enfermedad en la población pediátrica. Los casos considerados ingresos causados por COVID se clasificaron así porque la infección fue el motivo primario del ingreso, pero la mayoría de estos pacientes no desarrollaron COVID grave. Tal fue el caso, por ejemplo, de pacientes con sintomatología leve pero que tenían enfermedades subyacentes (pacientes de alto riesgo) ingresados para mantenerse en observación y recibir tratamiento preventivo con remdesivir o de lactantes febriles menores de tres meses en los que no se detectó ninguna infección aparte de la de SARS-CoV-2. Este último caso supone un reto para los facultativos tanto de Atención Primaria como de Urgencias, y se han propuesto algoritmos para mejorar la evaluación del riesgo de infección bacteriana en estos pacientes<sup>23</sup>.

### Características clínicas de los ingresos causados por COVID

Al contrario que en los adultos, solo un tercio de los ingresos causados por COVID en pacientes pediátricos fueron por enfermedad respiratoria aguda, en los que además revistió menor gravedad<sup>24-27</sup>. Cabe destacar que, en este subgrupo de pacientes, la neumonía fue el diagnóstico más frecuente al alta (34 pacientes; 23%), mientras que solo seis (4%)

recibieron diagnóstico de bronquiolitis, seis (4%) de broncoespasmo y otros tres (2%) de bronconeumonía al alta. Esto corrobora los hallazgos de estudios previos sobre la incidencia extremadamente baja de bronquiolitis en lactantes con infección por SARS-CoV-2<sup>1,28</sup>. La neumonía fue más frecuente en los adolescentes, como ya se había descrito previamente tanto en la literatura científica como en una revisión de casos realizada en nuestro hospital<sup>29</sup>.

En nuestro estudio, el SIM-PedS fue una causa importante de ingreso relacionado con el COVID, una presentación de la enfermedad que, a pesar de no ser aguda, se asocia con la mayor gravedad y morbilidad en la población pediátrica<sup>11,12,30</sup>. El porcentaje de pacientes que requirió ingreso en la UCIP fue superior en aquellos con SIM-PedS en comparación con los que tenían enfermedad respiratoria aguda. Estos resultados fueron consistentes con los descritos en la cohorte española descrita por el grupo de trabajo EPICO de la Asociación Española de Pediatría (AEP)<sup>9</sup>.

La tasa de letalidad fue del 4% en los pacientes con enfermedad respiratoria aguda y del 0,9% respecto a todos los pacientes del estudio, resultados similares a los descritos en la literatura<sup>2,4,31</sup>. La presencia de comorbilidades subyacentes se relaciona directamente con un aumento en la mortalidad en pacientes pediátricos<sup>32</sup>. En nuestro estudio, los dos pacientes que fallecieron por COVID-19 tenían comorbilidades graves.

### Cambios en la semiología clínica durante la pandemia

En nuestro estudio, como ya se ha descrito previamente<sup>22,33</sup>, el SIM-PedS fue más frecuente durante el periodo en el que predominaba la variante *wild-type* del virus, mientras que la enfermedad respiratoria aguda y otras presentaciones (incluyendo la sintomatología gastrointestinal) fueron más frecuentes durante la ola de delta, diferencias que fueron estadísticamente significativas.

En cuanto a la gravedad, múltiples estudios sugieren que la variante ómicron se asocia a una evolución más leve<sup>24,34</sup>. En nuestro estudio no se encontraron diferencias significativas en la gravedad entre los distintos periodos, probablemente debido al reducido número de pacientes incluidos durante la ola de ómicron.

En cualquier caso, los resultados obtenidos son similares a los de estudios previos<sup>13,14,31</sup>, lo que indica que pueden ser representativos del impacto real del SARS-CoV-2 en la población pediátrica de los países occidentales.

En lo concerniente a los dos pacientes en los que se produjo reinfección, cabe suponer (aunque no se pudo demostrar de manera concluyente en el estudio) que cada variante de SARS-CoV-2 se asocia a un nivel distinto de gravedad y, además, que la inmunidad resultante de la infección no garantiza una protección al 100% frente a la reinfección, que además podría ser más grave.

### Coinfecciones

En el presente estudio, la coinfección con VRS fue poco común. En un estudio retrospectivo realizado en 32 lactantes menores de 24 meses ingresados con compromiso respiratorio por COVID-19 se encontró que el 18,7% tenían coinfección



por VRS<sup>35</sup>. Nosotros encontramos una incidencia muy inferior de coinfección, aunque es posible que se infraestimara la incidencia real porque la prueba no se realizó en todos los pacientes. Aun así, es probable que la coinfección por SARS-CoV-2 y VRS fuera infrecuente. A este respecto, también se ha descrito que la pandemia de COVID-19 ha afectado a la epidemiología de la bronquiolitis aguda, con una disminución considerable en la incidencia de bronquiolitis causada por el VRS en comparación con años anteriores<sup>36</sup>. Sería interesante analizar los cambios epidemiológicos en todas las enfermedades respiratorias que requieren ingreso hospitalario, comparando lo observado durante la pandemia con los años precedentes.

## Limitaciones

Nuestro estudio se encuentra limitado por su diseño retrospectivo y unicéntrico. Nuestro hospital es un centro de referencia para muchas enfermedades pediátricas, lo que puede haber dado lugar a sesgos en relación con la prevalencia de comorbilidades, especialmente en pacientes con enfermedades crónicas complejas.

Como ya mencionamos anteriormente, hubo variaciones significativas en los protocolos de cribado y diagnóstico durante el periodo de estudio, lo que puede haber constituido un sesgo importante, especialmente en términos de la posible sobreestimación de la incidencia del COVID-19 grave en los primeros meses del estudio (por la escasez de las pruebas) y la posible infraestimación de las coinfecciones virales en pacientes con enfermedad respiratoria aguda por no haberse hecho de rutina cribado de coinfecciones.

La decisión de incluir ingresos para la observación de pacientes de alto riesgo en el grupo de ingresos causados por COVID, a pesar de que a fin de cuentas no tuvieron un curso grave de enfermedad, puede haber sesgado el impacto percibido de la infección en este grupo.

Como no se realizó seguimiento en el hospital a la totalidad de pacientes incluidos en el estudio (tanto con ingresos causados por COVID como con ingresos no causados por COVID), es posible que se haya infraestimado la frecuencia de los casos de COVID persistente.

Por último, el periodo de estudio (que acabó el 31 de diciembre de 2021) dificulta la evaluación del impacto de la variante ómicron.

## Conclusiones

Nuestro estudio confirmó que la significación clínica de la infección por SARS-CoV-2 en la infancia es distinta que en los adultos. En hasta un tercio de los pacientes, la infección por SARS-CoV-2 se diagnosticó exclusivamente por haberse realizado el cribado universal, y la mayoría permanecieron asintomáticos. La tasa de letalidad fue baja y se asoció a la presencia de comorbilidades subyacentes.

Al contrario que en la población adulta, la incidencia de enfermedad respiratoria aguda fue bastante menor y el pronóstico fue generalmente favorable. La neumonía fue más frecuente en los adolescentes. La incidencia de bronquiolitis fue muy baja y la coinfección por VRS infrecuente. Por otro lado, el broncoespasmo asociado a SARS-CoV-2 se observó en niños con antecedentes de sibilancias recurrentes o asma.

El SIM-PedS fue uno de los motivos principales de los ingresos relacionados con el COVID, así como una de las mayores causas de morbilidad.

El fenotipo clínico de las infecciones por SARS-CoV-2 varió en función de la variante predominante, aunque no se detectaron cambios asociados en la gravedad de la enfermedad.

Por último, podemos concluir que es probable que la tasa de hospitalización por infección por SARS-CoV-2 en niños y adolescentes se haya sobreestimado, ya que un tercio de los pacientes en nuestro estudio fueron ingresados «con» COVID, pero no «por» COVID.

## Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

A nuestros colegas en el equipo de atención hospitalaria, especialmente María Melé-Casas, Gemma Pons-Tomás y Juan José García-García. También estamos en deuda con Carmen Muñoz-Almagro por su contribución desde la perspectiva microbiológica.

## Bibliografía

- Andina-Martinez D, Alonso-Cadenas JA, Cobos-Carrascosa E, Bodegas I, Oltra-Benavent M, Plazaola A, et al. SARS-CoV-2 acute bronchiolitis in hospitalized children: Neither frequent nor more severe. *Pediatr Pulmonol.* 2022;57:57–65.
- Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, Bruno R, Perlini S, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Children and Adolescents: A Systematic Review. *JAMA Pediatr.* 2020;174:882–9.
- Gaythorpe KAM, Bhatia S, Mangal T, Unwin HJT, Imai N, Cuomo-Dannenburg G, et al. Children's role in the COVID-19 pandemic: a systematic review of early surveillance data on susceptibility, severity, and transmissibility. *Sci Rep.* 2021;11:13903.
- Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Kambhampati A, Chai SJ, Reingold A, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Children Aged <18 Years Hospitalized with Laboratory-Confirmed COVID-19-COVID-NET 14 States, March 1–July 25, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69:1081–8.
- Campbell JI, Dubois MM, Savage TJ, Hood-Pishchany MI, Sharma TS, Petty CR, et al. Comorbidities Associated with Hospitalization and Progression Among Adolescents with Symptomatic Coronavirus Disease 2019. *J Pediatr.* 2022;245:102–10.e2.
- Chao JY, Sugarman A, Kimura A, Flamer S, Jing TT, Fernandes DM, et al. Factors Associated With Hospitalization in Children and Adolescents With SARS-CoV-2 Infection. *Clin Pediatr (Phila).* 2022;61:159–67.
- Graff K, Smith C, Silveira L, Jung S, Curran-Hays S, Jarjour J, et al. Risk Factors for Severe COVID-19 in Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40:e137–45.
- Uka A, Buettcher M, Bernhard-Stirnemann S, Fougère Y, Mousaoui D, Kottanattu L, et al. Factors associated with hospital and intensive care admission in paediatric SARS-CoV-2 infection: a prospective nationwide observational cohort study. *Eur J Pediatr.* 2022;181:1245–55.

9. Tagarro A, Cobos-Carrascosa E, Villaverde S, Sanz-Santaefemia FJ, Grasa C, Soriano-Arandes A, et al. Clinical spectrum of COVID-19 and risk factors associated with severity in Spanish children. *Eur J Pediatr.* 2022;181:1105–15.
10. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. 2020 [consultado 2 enero 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>.
11. Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2021;180:2019–34.
12. Abrams JY, Godfred-Cato SE, Oster ME, Chow EJ, Koumans EH, Bryant B, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: A Systematic Review. *J Pediatr.* 2020;226:45–54.e1.
13. Kim TY, Kim EC, Agudelo AZ, Friedman L. COVID-19 hospitalization rate in children across a private hospital network in the United States: COVID-19 hospitalization rate in children. *Arch Pediatr.* 2021;28:530–2.
14. Kushner LE, Schroeder AR, Kim J, Mathew R. «For COVID» or «With COVID»: Classification of SARS-CoV-2 Hospitalizations in Children. *Hosp Pediatr.* 2021;11:e151–6.
15. Marks KJ, Whitaker M, Agathis NT, Anglin O, Milucky J, Patel K, et al. Hospitalization of Infants and Children Aged 0-4 Years with Laboratory-Confirmed COVID-19-COVID-NET 14 States, March 2020–February 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71:429–36.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Guidance for Antigen Testing for SARS-CoV-2 for Healthcare Providers Testing Individuals in the Community [Internet]. [consultado 8 Ene 2023]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antigen-tests-guidelines.html>
17. Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance on duration of isolation and precautions for adults with COVID-19. [Internet]. [consultado 8 Ene 2023]. Disponible en: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/102824>.
18. World Health Organization. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection [Internet]. [consultado 8 Ene 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/antigen-detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2-infection-using-rapid-immunoassays>
19. Brotons P, Perez-Argüello A, Launes C, Torrents F, Subirats MP, Saucedo J, et al. Validation and implementation of a direct RT-qPCR method for rapid screening of SARS-CoV-2 infection by using non-invasive saliva samples. *Int J Infect Dis.* 2021;110:363–70.
20. Brotons P, Jordan I, Bassat Q, Henares D, Fernandez de Sevilla M, Ajanovic S, et al. The Positive Rhinovirus/Enterovirus Detection and SARS-CoV-2 Persistence beyond the Acute Infection Phase: An Intra-Household Surveillance Study. *Viruses.* 2021;13:1598.
21. Català M, Cardona PJ, Prats C, Alonso S, Pino D, Alvarez-Lacalle E, et al. Analysis and prediction of COVID-19 for EU-EFTA-UK and other countries. Barcelona: Universitat Politècnica de Catalunya; 2021; 80-98. [Internet]. [consultado 11 Jul 2023]. Disponible en: <https://futur.upc.edu/31004321>
22. Pino R, Antoñanzas JM, Paredes-Carmona F, Perramon A, Rivière JG, Coma M, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and SARS-CoV-2 variants: a two-year ambispective multicentric cohort study in Catalonia, Spain. *Eur J Pediatr.* 2023;182:1897–909.
23. Blázquez-Gamero D, Epalza C, Alonso Cadenas JA, Calleja Gero L, Calvo C, Rodríguez-Molino P, et al., on behalf of EPICO-AEP. Fever without source as the first manifestation of SARS-CoV-2 infection in infants less than 90 days old. *Eur J Pediatr.* 2021;180:2099–106.
24. Relan P, Motaze NV, Kothari K, Askie L, Le Polain O, Van Kerkhove MD, et al. Severity and outcomes of Omicron variant of SARS-CoV-2 compared to Delta variant and severity of Omicron sublineages: a systematic review and metanalysis. *BMJ Glob Health.* 2023;8:e012328.
25. Mantovani A, Rinaldi E, Zusi C, Beatrice G, Saccomani MD, Dalbeni A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children and/or adolescents: a meta-analysis. *Pediatr Res.* 2021;89:733–7.
26. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 2020;323:1775–6.
27. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020;323:2052–9.
28. Grimaud E, Challiol M, Guilbaud C, Delestrain C, Madhi F, Ngo J, et al. Delayed acute bronchiolitis in infants hospitalized for COVID-19. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55:2211–2.
29. Ríos-Barnés M, Lanaspa M, Noguera-Julian A, Baleta L, De Sevilla MF, Ferri D, et al. The Spectrum of COVID-19 Disease in Adolescents. *Arch Bronconeumol.* 2021;57:84–5.
30. Lee KH, Li H, Lee MH, Park SJ, Kim JS, Han YJ, et al. Clinical characteristics and treatments of multi-system inflammatory syndrome in children: a systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26:3342–50.
31. Woodruff RC, Campbell AP, Taylor CA, Chai SJ, Kawasaki B, Meek J, et al. Risk Factors for Severe COVID-19 in Children. *Pediatrics.* 2022;149, e2021053418.
32. Kompaniyets L, Agathis NT, Nelson JM, Preston LE, Ko JY, Belay B, et al. Underlying Medical Conditions Associated With Severe COVID-19 Illness Among Children. *JAMA Netw Open.* 2021;4:e2111182.
33. Levy N, Koppel JH, Kaplan O, Yechiam H, Shahar-Nissan K, Cohen NK, et al. Severity and Incidence of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During 3 SARS-CoV-2 Pandemic Waves in Israel. *JAMA.* 2022;327:2452–4.
34. Bouzid D, Visseaux B, Kassassey C, Daoud A, Fémy F, Hermand C, et al. Comparison of Patients Infected With Delta Versus Omicron COVID-19 Variants Presenting to Paris Emergency Departments. *Ann Intern Med.* 2022;175:831–7.
35. Andrade Alvares P. SARS-CoV-2 and Respiratory Syncytial Virus Coinfection in Hospitalized Pediatric Patients. *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40:e164–6.
36. Guitart C, Bobillo-Perez S, Alejandro C, Armero G, Launes C, Cambra FJ, et al. Bronchiolitis, epidemiological changes during the SARS-CoV-2 pandemic. *BMC Infect Dis.* 2022;22:84.