

Biomarcadores de inflamación en niños cubanos con infección por SARS-CoV-2 en terapia intensiva en San Miguel del Padrón

Biomarkers of Inflammation in Cuban Children with SARS-Cov-2 Infection in Intensive Care, in San Miguel Del Padrón

Denise Bello González^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-1888-8514>

Juan Carlos de la Torre Pérez² <https://orcid.org/0000-0001-6157-3556>

Fidel Ernesto Pérez Marrero³ <https://orcid.org/0000-0001-5600-6960>

Lisette del Rosario López González⁴ <https://orcid.org/0000-0003-0981-8629>

Dayana Francis Magdariaga Arrieta¹ <https://orcid.org/0000-0002-2526-1405>

¹Hospital Pediátrico Docente de San Miguel del Padrón, Servicio de Terapia Intensiva Pediátrica. La Habana, Cuba.

²Hospital Provincial Materno-Infantil Universitario “Piti Fajardo”, Servicio de Pediatría General. Mayabeque, Cuba.

³Hospital Pediátrico Universitario Provincial “José Luis Miranda”, Servicio de Cardiología. Villa Clara, Cuba.

⁴Hospital Pediátrico “Juan Manuel Márquez”, Servicio de Terapia Intensiva Pediátrica. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: denisebg@nauta.cu

RESUMEN

Introducción: Los pacientes con la enfermedad COVID-19 pueden presentar diferentes síntomas y problemas de salud. El uso de biomarcadores permite interpretar la progresión de la enfermedad, realizar una categorización más definida de los pacientes e intervenir de forma temprana.

Objetivo: Describir los biomarcadores alterados en el paciente pediátrico con COVID-19 en estado grave y crítico.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo, de cohorte transversal, en niños diagnosticados con COVID-19 en cuidados intensivos, en el período comprendido entre abril de 2020 y junio de 2021, pertenecientes a la provincia de La Habana. Se seleccionó un total de 83 niños mediante muestreo no probabilístico.

Resultados: La eritrosedimentación y la procalcitonina permanecieron elevadas en todas las edades y superaron el 70 %. La interleucina fue el tercer marcador analítico más representativo, con mayor incidencia en pacientes entre 15 y 18 años (61 %). El dímero D estuvo elevado en menores de un año (50 %). El índice neutrófilos/linfocitos tuvo mayor incidencia en los adolescentes (28 %) y la ferritina en los menores de un año (25 %).

Conclusiones: Los marcadores de inflamación que se destacaron en la investigación fueron la eritrosedimentación, la procalcitonina, la interleucina, el dímero D, el índice neutrófilos/linfocitos y la ferritina. La eritrosedimentación, la procalcitonina y el dímero D presentaron mayor incidencia en el paciente crítico. En estos niños, las medias que mayores valores alcanzaron fueron la ferritina, la eritrosedimentación y la procalcitonina.

Palabras clave: SARS-CoV-2; COVID-19 en pacientes pediátricos graves; biomarcadores.

ABSTRACT

Introduction: Patients with COVID-19 disease may present different symptoms and health problems. The use of biomarkers makes it possible to interpret the progression of the disease, perform a more defined categorization of patients and intervene early.

Objective: To describe the altered biomarkers in pediatric patients with COVID-19 in severe and critical condition.

Methods: A retrospective, descriptive, cross-sectional cohort study was carried out in children diagnosed with COVID-19 in intensive care, from April 2020 to June 2021, from Havana. A total of 83 children were selected through non-probabilistic sampling.

Results: Erythrocyte sedimentation rate and procalcitonin remained elevated at all ages and exceeded 70%. Interleukin was the third most representative analytical

marker, with the highest incidence in patients between 15 and 18 years (61%). D-dimer was elevated in children under one year of age (50%). The neutrophil/lymphocyte ratio had higher incidence in adolescents (28%) and ferritin in those under one year of age (25%).

Conclusions: The inflammation markers that stood out in the research were erythrocyte sedimentation rate, procalcitonin, interleukin, D-dimer, neutrophil/lymphocyte ratio and ferritin. Erythrocyte sedimentation rate, procalcitonin and D-dimer had a higher incidence in critically ill patients. In these children, the average values that reached the highest values were ferritin, erythrocyte sedimentation rate and procalcitonin.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19 in severe pediatric patients; biomarkers.

Recibido: 15/04/2024

Aceptado: 07/05/2024

Introducción

La enfermedad por el coronavirus 2019 o COVID-19 está causada por el coronavirus 2 del síndrome de distrés respiratorio del adulto o SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*). Se originó en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China, en diciembre de 2019.

Se le ha atribuido una tasa de mortalidad global de 3 a 6 %, pero probablemente sea mayor si se contabilizan todas las muertes donde no se confirmó la infección por la reacción en cadena de la polimerasa por transcripción inversa (RT-PCR o *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*).

La extensión de la COVID-19 por todo el mundo hizo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) decretara el estado de pandemia el 11 de marzo de 2020.⁽¹⁾

En la población pediátrica se describe, en general, un curso clínico más leve. De acuerdo con la experiencia china, los primeros estudios observacionales en población pediátrica reportaron que la enfermedad severa por COVID-19 era poco frecuente en niños, en comparación con la población adulta.

La población pediátrica parece ser afectada en menor proporción que los adultos, con solo un 2 % de los casos descritos en edades inferiores a 20 años (menos del 1 % menores de 10 años).^(2,3)

Una revisión sistemática de estudios observacionales demostró que la población pediátrica representa entre un 1 y 5 % de los casos de COVID-19 diagnosticados en China, Italia y Estados Unidos, con síntomas de una enfermedad respiratoria leve. Solo un 5,2 % de los niños presentaron una enfermedad grave y un 0,6 %, enfermedad crítica.⁽⁴⁾

La prevalencia de enfermedad grave y crítica por grupos de edad fue de 10,6 % en niños menores de un año; 7,3 %, en el rango de 1 a 5 años; 4,2 %, de 6 a 10 años; 4,1 %, de 11 a 15 años; y 3,0 %, de 16 a 17 años, con tasas de mortalidad muy bajas.⁽⁴⁾

En España los pacientes pediátricos menores de 15 años representaron el 0,4 % de los ingresados, el 0,7 % de los ingresados en cuidados intensivos y 0,15 por cada mil fallecidos.^(5,6)

La incidencia acumulada de pacientes con COVID-19 en el grupo de 0 a 19 años en América Latina y el Caribe varió de 0,91 a 88,34 por cada cien mil habitantes. Los países con mayor incidencia acumulada fueron Chile, Panamá y Perú.⁽⁷⁾

La incidencia acumulada en el grupo de 10 a 19 años fue entre 1,57 y 98,84 por cada cien mil habitantes y, en el grupo de 0 a 9 años, entre 1,26 y 77,55. La letalidad entre 0 y 19 años estuvo en un rango de 0 a 9,09 %. Los países con registro de muertes fueron Brasil, Colombia, Ecuador, El Salvador, Haití, México, Perú y República Dominicana.⁽⁷⁾

Según el noveno reporte del Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) en Cuba sobre COVID-19,⁽⁸⁾ más de 17 700 miembros de ese grupo poblacional en el país se enfermaron desde el comienzo de la pandemia hasta enero de 2022. El grupo de edad más afectado fue el de 15 a 18 años, con más de 4000 pacientes. Sin embargo, resultó llamativo el número de lactantes enfermos (728).

Además del PCR en tiempo real, que ofrece información certera sobre el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2, otras pruebas de laboratorio han sido evaluadas como indicadores pronósticos de gravedad.^(9,10,11)

En cuanto a la fisiopatología, aunque las lesiones pulmonares se han considerado las principales consecuencias de esta infección, a medida que ha avanzado el conocimiento sobre el virus, se han identificado también lesiones a nivel cardíaco, hepático y renal, las cuales potencian la severidad de la infección y provocan un

mayor deterioro de los pacientes, su ingreso a las unidades de cuidados intensivos y un mayor riesgo de mortalidad.

Diversas investigaciones han estado encaminadas a determinar aquellos hallazgos clínicos y paraclínicos que puedan ser relevantes para el pronóstico de los pacientes.

Esta investigación aborda los principales biomarcadores bioquímicos, reportados por su asociación con el daño cardíaco, hepático y renal, que presentan mayor significación para evaluar el curso, severidad, manejo y pronóstico de la infección, y cuya alteración conlleva un mayor riesgo de mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19.⁽¹²⁾

Estos pueden ser de diagnóstico, predictivos, de pronóstico, de eficacia, farmacodinámicos y sustitutos. Los pacientes con COVID-19 pueden presentar diferentes síntomas y problemas de salud.

La aplicación de estos biomarcadores proporciona valores objetivos para interpretar la progresión de la enfermedad, realizar una categorización más definida de los pacientes e intervenir de forma temprana.^(13,14,15)

En pacientes con COVID-19, los biomarcadores utilizados con mayor frecuencia incluyen el dímero D, la troponina ultrasensible, la ferritina, la proteína C reactiva, la procalcitonina (PCT), la eritrosedimentación, la interleucina-6 (IL-6), la lactato deshidrogenasa (LDH) y el índice neutrófilos/linfocitos (INL).^(16,17,18,19,20)

Según la evidencia científica recopilada hasta el momento, estas son las determinaciones recomendadas que demostraron mayor utilidad en el seguimiento y la evaluación de los pacientes, además de constituir buenos predictores de severidad.⁽²¹⁾

La presencia de la COVID-19 en Cuba hizo necesaria la implementación de un protocolo nacional de actuación para la prevención y la atención de los casos, así como para la protección de los trabajadores de la salud y la población. Además, incluyó una guía para la atención del paciente pediátrico y de los casos convalecientes.⁽²²⁾

El protocolo se encuentra en continua revisión y está sujeto a modificaciones en dependencia de nuevos elementos clínicos, epidemiológicos y terapéuticos.⁽²²⁾

Los resultados de este estudio contribuirán a diseñar e implementar estrategias en fase aguda, que minimicen el impacto de la enfermedad y su evolución a la gravedad en los niños afectados.

La organización de un sistema de salud que vincula la prevención, el diagnóstico, la atención y la rehabilitación de los pacientes, así como la integración de sus instituciones con las entidades de ciencia e innovación tecnológica en el país, constituye una fortaleza importante.

El objetivo de esta investigación fue describir los biomarcadores alterados en el paciente pediátrico con COVID-19 en estado grave y crítico.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, de cohorte transversal, en pacientes con COVID-19 ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Pediátrico Docente de San Miguel del Padrón, en el período entre abril de 2020 y junio de 2021.

La muestra quedó constituida por 83 pacientes diagnosticados con COVID-19, pertenecientes a las provincias de La Habana, Artemisa y Mayabeque. Estos fueron seleccionados por muestreo no probabilístico intencional.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Pacientes con diagnóstico de COVID-19.
- Ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos.
- Pacientes cuyos documentos disponían de los datos necesarios para el estudio.

Se excluyeron los pacientes cuyos documentos no disponían de los datos necesarios para el estudio.

Las variables de estudio fueron la edad, el reporte de gravedad, los biomarcadores elevados y la oxigenación.

Los datos obtenidos por cada paciente se recopilaron en una base de datos digitalizada. Se utilizaron el procesador de hojas de cálculo Excel, paquete comercial Office 2016, y el *software Statistical Package Social* (SPSS, por sus siglas

en inglés), versión 22.0 para Windows. Los resultados se recogieron en tablas y gráficos para su mejor comprensión.

Puesto que no estaban distribuidos uniformemente los grupos de edades, se trabajó con el porcentaje de cada uno (total de niños con biomarcadores elevados entre total de niños en ese grupo de edad por cien) para comparar los diferentes biomarcadores entre los grupos.

Se realizó la caracterización estadística de variables cuantitativas continuas mediante los estadígrafos: media aritmética (\bar{x}).

El estudio se realizó respetando los principios de la Declaración de Helsinki⁽²³⁾ y las regulaciones del Centro de Investigaciones Médicas de Cuba. Fue revisado y aprobado por el Comité Científico y el Comité de Ética de la institución implicada.

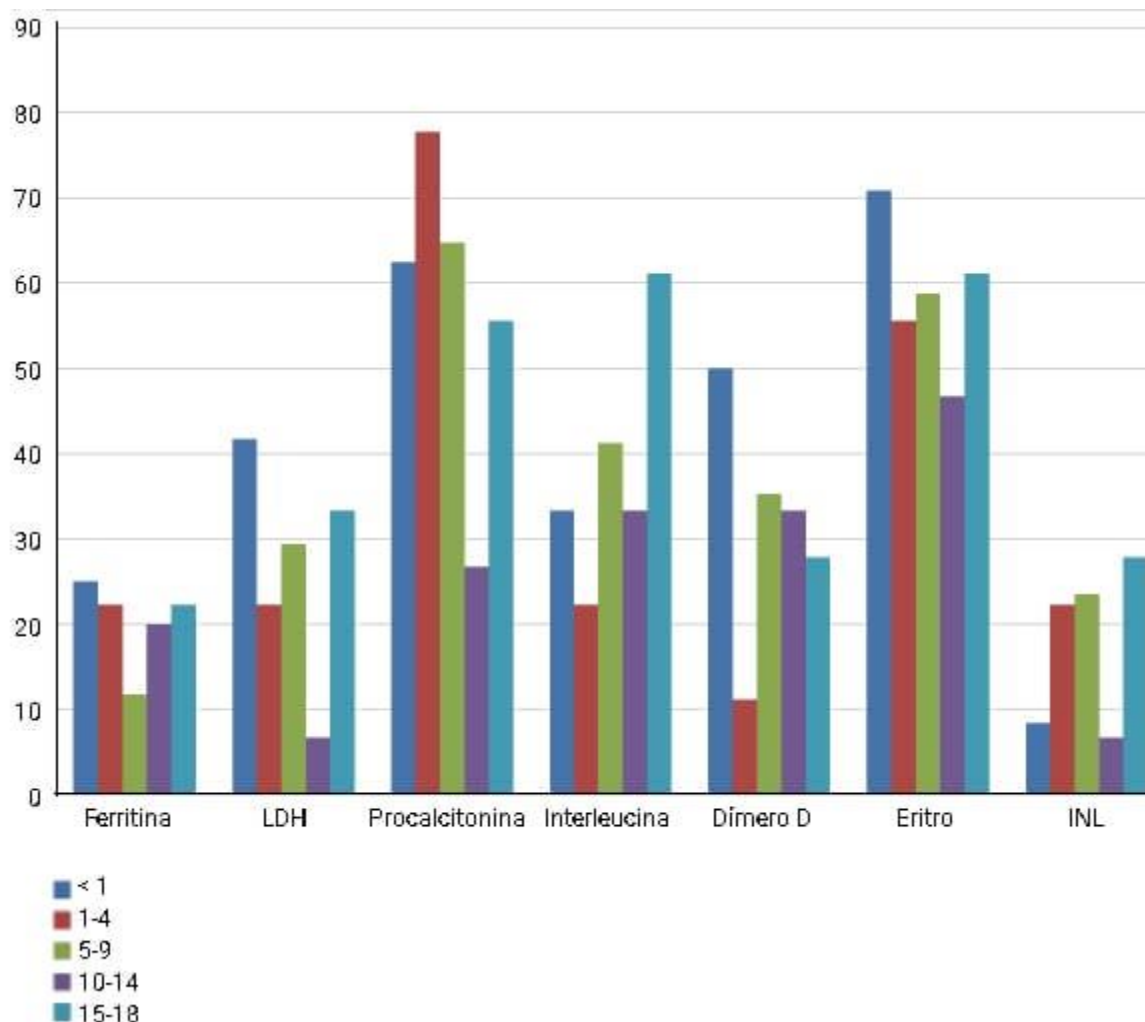
Resultados

El comportamiento de los biomarcadores analíticos de inflamación según los grupos de edades mostró que la eritrosedimentación y la procalcitonina permanecieron con patrones elevados en todos los grupos y superaron el 70 %.

La interleucina constituyó el tercer marcador analítico más elevado. La mayor incidencia se registró entre 15 y 18 años (61 %), con un 41 % en escolares.

El dímero D estuvo elevado en menores de un año (50 %), con un 30 % en escolares y adolescentes.

El INL tuvo mayor incidencia en adolescentes (28 %) y la ferritina, en los menores de un año (25 %) (fig. 1).



Fuente: Base de datos.

Fig. 1 - Distribución de los pacientes con COVID-19 según los biomarcadores de inflamación elevados y los grupos de edad.

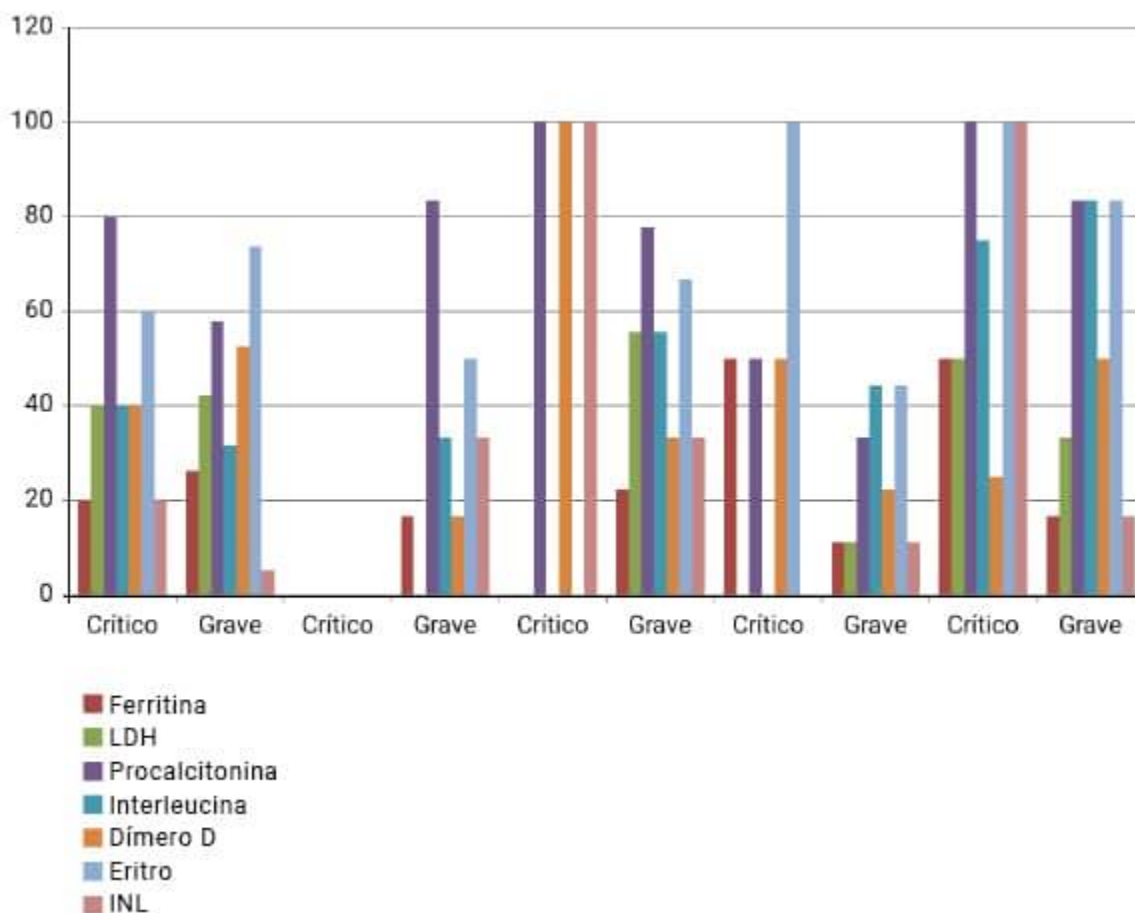
Con relación a los marcadores analíticos que presentaron mayores picos de elevación en los pacientes reportados de críticos, la procalcitonina (75 %) y la eritrosedimentación (55 %) fueron los más elevados en los menores de un año; en los graves, la eritrosedimentación (85 %) y el dímero D (65 %).

En el grupo de 1 a 4 años no se reportaron pacientes críticos. En los graves, la procalcitonina (78 %), la interleucina (40 %) y la ferritina (15 %) resultaron los más representativos.

Entre 5 y 9 años, el dímero D (95 %) y la procalcitonina (80 %) constituyeron los más elevados en el paciente crítico. En los graves, el mayor porcentaje lo representó el INL (98 %).

En el grupo de 10 a 14 años, la eritrosedimentación fue el biomarcador más elevado (85 %) en pacientes críticos, seguido de la ferritina (50 %), la procalcitonina (50 %) y el dímero D (50 %). En los graves la interleucina (40 %) tuvo el mayor porcentaje.

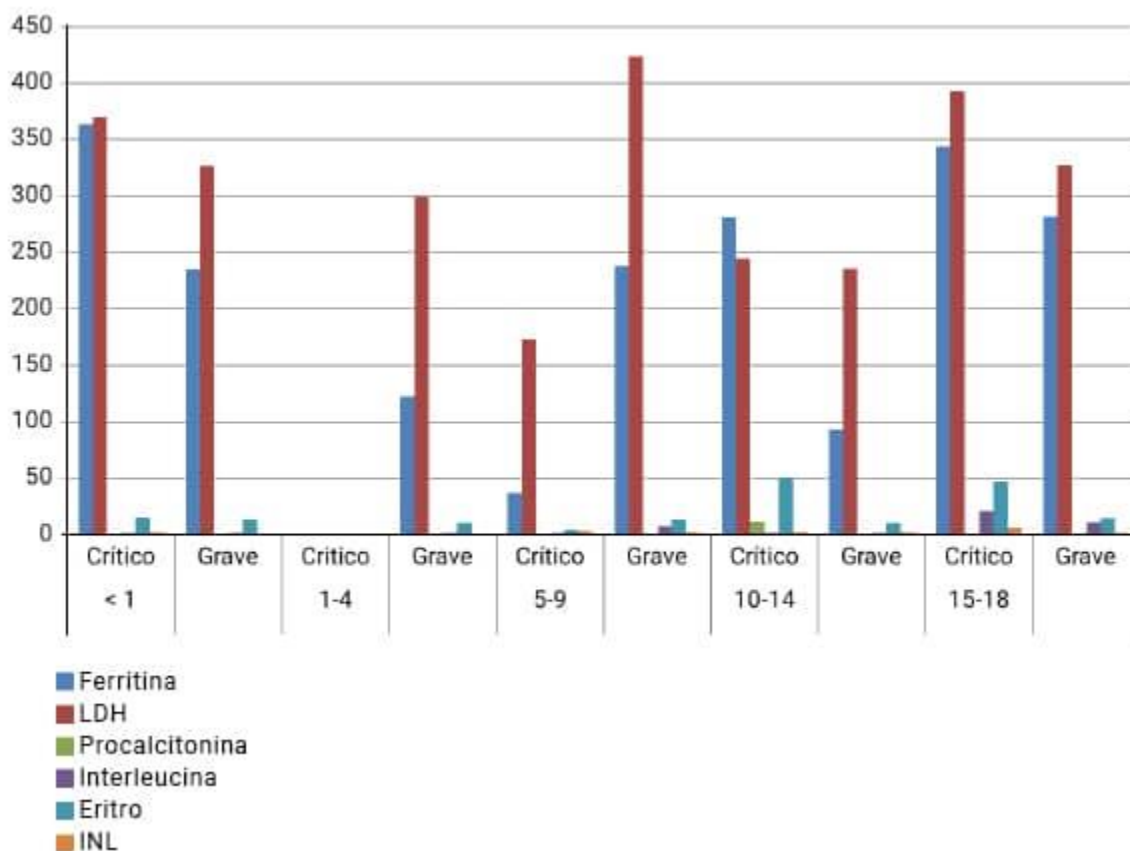
En los adolescentes entre 15 y 18 años, la procalcitonina (75 %) y la interleucina (72 %) fueron los más elevados en pacientes graves, y el INL (98 %) en críticos (fig. 2).



Fuente: Base de datos.

Fig. 2 - Distribución de los pacientes con COVID-19 según los grupos de edad, el reporte de gravedad y los biomarcadores de inflamación elevados.

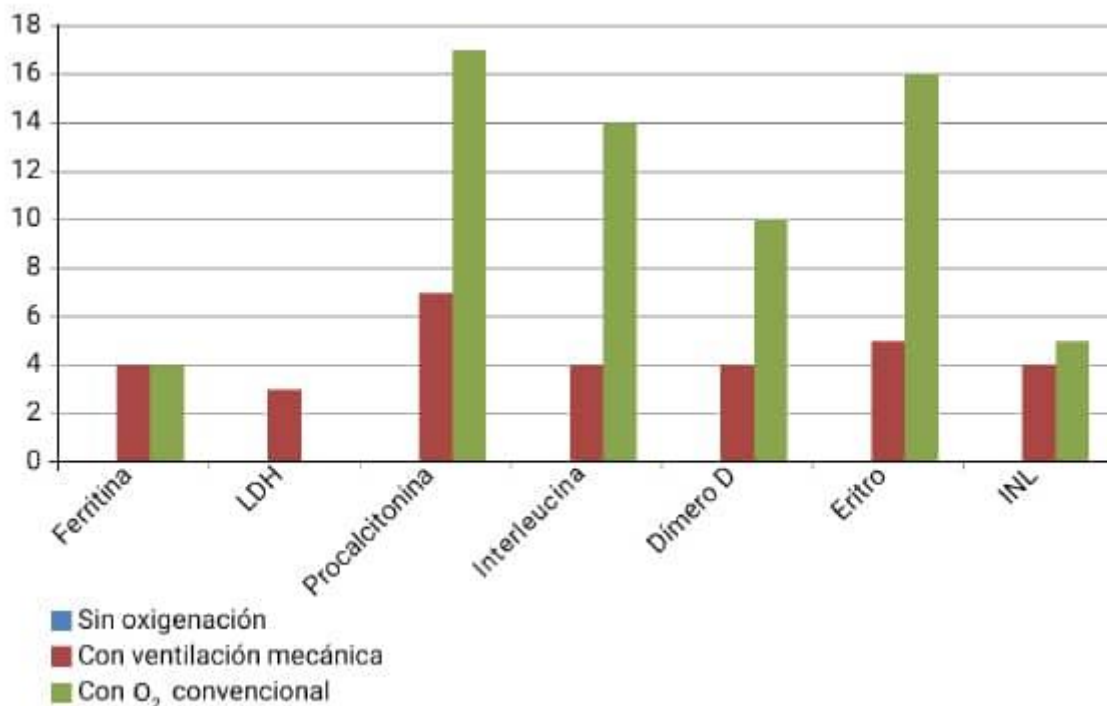
Se determinó que las medianas más elevadas de los biomarcadores se presentaron en los pacientes críticos. Estas fueron la LDH (90 %) y la ferritina (85 %), seguidas por la interleucina (45 %) (fig. 3).



Fuente: Base de datos.

Fig. 3 - Distribución de los pacientes con COVID-19 según las medianas de los biomarcadores elevados por grupos de edades y el reporte de gravedad.

Los biomarcadores más relacionados con los pacientes que requirieron ventilación mecánica fueron la procalcitonina (seis niños), la eritrosedimentación (cuatro niños) y el dímero D (cuatro niños); en los que requirieron solamente oxígeno convencional, la eritrosedimentación y la procalcitonina (quince niños), y la interleucina (catorce niños) (fig. 4).



Fuente: Base de datos.

Fig. 4 - Distribución de pacientes con COVID-19 según los biomarcadores de inflamación elevados y la modalidad de oxigenación.

Discusión

Los biomarcadores de inflamación que se destacaron en el estudio fueron la eritrosedimentación, la procalcitonina, la interleucina, el dímero D, el índice neutrófilos/linfocitos y la ferritina.

Estos datos se relacionan con otras bibliografías consultadas. *Lapic* y otros⁽¹¹⁾ evaluaron la utilidad de la eritrosedimentación para distinguir casos graves de COVID-19.

Aunque el resultado de ese análisis se basó en muestras pequeñas (al igual que esta investigación), a pesar de la heterogeneidad de los estudios, los investigadores sugieren que los casos graves de la enfermedad están asociados con elevaciones importantes de la eritrosedimentación, en comparación con los casos no graves, reflejo del grado de inflamación, respuesta y expresión de proteínas de fase aguda.

La procalcitonina es una glucoproteína que se puede sintetizar ante una infección bacteriana que induzca la liberación de IL-6 y factor de necrosis tumoral- α (TNF- α).⁽²⁴⁾

Desde su aparición como marcador infeccioso, ha sido usada para la diferenciación entre procesos de etiología viral y bacteriana.

Sin embargo, en el contexto de la pandemia por SARS-CoV-2, hubo varios estudios que la tomaron como marcador pronóstico, como referencia para el tratamiento e, incluso, como medida indirecta de respuesta a este, ya que niveles más altos de procalcitonina pueden provocar coinfecciones bacterianas que agraven el cuadro.

La interleucina es un mediador inflamatorio potente en la defensa inmunitaria y en enfermedades inmunomediadas.

En estudios recientes se ha determinado que IL-6 es cien veces más elevada, aproximadamente, en aquellos pacientes que desarrollan la tormenta de citocinas, 27 veces en pacientes que presentan sepsis y 12 veces en aquellos que desarrollan síndrome de distrés respiratorio agudo.

El dímero D es un producto de degradación de la fibrina, de utilidad para determinar estados trombóticos.

En el contexto de la COVID-19, ha demostrado ser útil en las formas graves de la enfermedad, las complicaciones vasculares pulmonares y un mayor riesgo de tromboembolismo, todo lo cual tiene una mayor morbimortalidad asociada en un estado protrombótico.

En un metaanálisis sobre el valor pronóstico de la leucocitosis y la linfopenia para la gravedad de la enfermedad por coronavirus,⁽²⁵⁾ publicado en 2020, se describieron 1289 casos de COVID-19; de ellos, 592 se clasificaron como graves.

Además, se compararon los recuentos de leucocitos y linfocitos en pacientes graves y críticos frente a casos leves de COVID-19. Los pacientes graves presentaban niveles de linfocitos más bajos (DM: 0,36; IC de 95 %, de -0,50 a -0,22; $p < 0,00001$) y los recuentos de leucocitos más altos (DM agrupada: 1,32; IC de 95 %, de 0,62 a 2,02; $p < 0,00001$).⁽²⁵⁾

Se concluyó, por tanto, que los niveles de leucocitos se relacionan con una mayor severidad de la infección por SARS-CoV-2.⁽²⁵⁾

Yang y otros⁽²⁶⁾ informaron linfopenia en el 80 % de los pacientes con COVID-19 en estado crítico, mientras que Chen y otros⁽²⁷⁾ reportaron esta condición solo en el 25 % de los pacientes con infección leve.

Estas observaciones sugieren que la linfopenia se asocia con la gravedad de la infección. Adicionalmente, el INL, un parámetro que se calcula simplemente por la relación entre el recuento de neutrófilos dividido entre el recuento de linfocitos, se ha descrito como un factor de riesgo de enfermedad grave.

La ferritina es una proteína encargada del almacenamiento de hierro. Se produce en el hígado como respuesta a estímulos iniciados por citocinas inflamatorias como la IL-6, el TNF- α , la interleucina-1 β (IL-1 β), la interleucina-12 (IL-12) y el interferón- γ (IFN- γ), debido a una tormenta de citocinas, en el contexto de procesos inflamatorios o infecciosos, entre ellos, la COVID-19.

Henry y otros⁽²⁸⁾ determinaron que los niveles séricos de ferritina están directamente relacionados con la gravedad de la infección. Además, hallaron que los niveles son considerablemente mayores en los individuos no supervivientes que en los supervivientes.

En los pacientes reportados de graves y críticos, los biomarcadores que predominaron alterados fueron la eritrosedimentación, la procalcitonina, el dímero D y la IL-6.

Uno de los reactantes de fase aguda que desde el inicio de la pandemia se asoció con su aumento y las formas graves de la enfermedad fue la eritrosedimentación. Esta fue definida como el factor más poderoso para predecir la progresión de la enfermedad provocada por SARS-Cov-2.⁽²⁹⁾

Un análisis posterior demostró que la eritrosedimentación, el dímero D, la albúmina y la IL-6 fueron los principales factores contribuyentes para distinguir pacientes severos de pacientes leves.⁽²⁸⁾

En este estudio, los valores que alcanzaron niveles más elevados en relación con sus medianas y de acuerdo a sus escalas de medición fueron la LDH, la ferritina y la interleucina, específicamente en pacientes críticos.

Un estudio retrospectivo que evaluó 799 pacientes con COVID-19 (113 fallecieron) reveló que los no sobrevivientes tenían concentraciones en sangre de PCR, LDH, dímero D, PCT y ferritina mucho mayores que los pacientes recuperados, con las siguientes medias y rangos entre cuartiles:

- PCR: 113,0 mg/L (69,1-168,4) vs. 26,2 mg/L (8,7-55,8).
- LDH: 564,5 U/L (431,0-715,8) vs. 268,0 U/L (214,3-316,5).

- Dímero D: 4,6 $\mu\text{g/mL}$ (1,3-21) vs. 0,6 $\mu\text{g/mL}$ (0,3-1,3).
- PCT: 0,33 ng/mL (0,14-65) vs. 0,05 ng/mL (0,03-0,08).
- Ferritina: 1418,3 $\mu\text{g/L}$ (915,4-2236,2) vs. 481,2 $\mu\text{g/L}$ (265,1-871,5).⁽³⁰⁾

Los marcadores analíticos que más se asociaron a la gravedad de los niños que requirieron ventilación mecánica invasiva fueron la procalcitonina, la eritrosedimentación y el dímero D.⁽²⁸⁾

Metaanálisis y revisiones sistémicas sobre los biomarcadores tromboinflamatorios en COVID-19 han señalado que tanto el dímero D como el fibrinógeno, la eritrosedimentación y la procalcitonina se asocian a una mayor gravedad y el requerimiento de ventilación invasiva.^(31,32,33,34,35)

Se concluye que los marcadores de inflamación que se destacaron en este estudio fueron la eritrosedimentación, la procalcitonina, la interleucina, el dímero D, el índice neutrófilos/linfocitos y la ferritina.

La eritrosedimentación, la procalcitonina y el dímero D presentaron mayor incidencia en el paciente crítico. En estos niños, las medias que mayores valores alcanzaron fueron la ferritina, la eritrosedimentación y la procalcitonina.

El dímero D, la eritrosedimentación y la procalcitonina tuvieron mayor relación con el paciente crítico con ventilación invasiva.

Referencias bibliográficas

1. Cervera R, Espinosa G, Ramos M, Hernández J, Prieto S, Espígol G, *et al.* Respuesta inmunoinflamatoria en la COVID-19. En: Enfermedades autoinmunes sistémicas. Diagnóstico y tratamiento. 6 ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2021 [acceso 20/05/2021]. Disponible en: <https://www.medicapanamericana.com/es/libro/respuesta-inmunoinflamatoria-en-la-covid-19>
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of an important lesson from the coronavirus disease (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020;323(13):1239-42. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>

3. Márquez MP, Gutiérrez A, Lizárraga SL, Muñoz CM, Ventura ST, Zárate PMS, *et al.* Espectro clínico de COVID-19, enfermedad en el paciente pediátrico. *Acta Pediatr Mex.* 2020 [acceso 20/05/2021];41(1):64-71. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=94518>
4. Geng L, Yaohua F, Yanni L, Tiantian H, Zonghui L. Coronavirus Infections and Immune Responses. *J Med Virol.* 2020;92:424-32. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.25685>
5. Parisi GF, Indolfi C, Decimo F, Leonardi S, Miraglia del Giudice M. Neumonía por COVID-19 en niños: De su etiología a su manejo. *Kompass Neumol.* 2021;3(2). DOI: <https://doi.org/10.1159/000516059>
6. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, *et al.* Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *J Emerg Med.* 2020;58(4):712-3 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2020.04.006>
7. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus infections in children including COVID-19: An overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(5):355-68. DOI: <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002660>
8. Iñiguez L, Figueroa E, Germán AM, López LR, Somarriba L. La COVID-19 en niños y adolescentes cubanos. Noveno reporte. *Semanas epidemiológicas de la 44 a la 52 de 2021. Del 31 de octubre del 2021 al 1 de enero del 2022.* La Habana: Oficina Nacional de Estadísticas e Información; 2022 [acceso 20/01/2022]. Disponible en: https://www.unicef.org/cuba/media/4006/file/COVID-19_I.9%20NNA%20cubanos.pdf%20.pdf
9. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DKW, *et al.* Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Eur Surveill.* 2020;25(3). DOI: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045>
10. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, Tan GB, *et al.* Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol.* 2020;95(6). DOI: <https://doi.org/10.1002/ajh.25774>
11. Lapić I, Rogić D, Plebani M. Erythrocyte sedimentation rate is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2020 [acceso 20/5/2020];58(7):1146-8. DOI: <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0620>

12. Gutiérrez JC, Almonacid CC, Hernández EC, Mendieta H. Valor pronóstico de los marcadores bioquímicos en pacientes con COVID-19. *Nova*. 2020;18(35):51-8. DOI: <https://doi.org/10.22490/24629448.4186>
13. Califf R. Biomarker definitions and their applications. *Exp Biol and Med*. 2018;243(3):213-21. DOI: <https://doi.org/10.1177/1535370217750088>
14. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tan HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARSCoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(3). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924>
15. Ipanaqué C, Hilario K, Huamán L, Jiménez Y, Julián-Guevara K, Isla F, et al. Biomarcadores asociados al pronóstico de formas severas y críticas de COVID-19 *Rev Méd Trujillo*. 2021;16(1):66-73. DOI: <http://doi.org/10.17268/rmt.2020.v16i01.12>
16. Letelier P, Encina N, Morales P, Riffo A, Silva H, Riquelme I, et al. Role of biochemical markers in the monitoring of COVID-19 patients. *J Med Biochem*. 2021;40(2):115-28. DOI: <https://doi.org/10.5937/jomb0-29341>
17. Han Y, Zhang H, Mu S, Wei W, Jin C, Xue Y, et al. Lactate dehydrogenase, a Risk Factor of Severe COVID-19 Patients: A Retrospective and Observational Study. *MedRxiv*. 2020;12(12). DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20040162>
18. Ferrari D, Motta A, Strollo M, Banfi G, Locatelli M. Routine blood tests as a potential diagnostic tool for COVID-19. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1095-9. DOI: <http://doi.org/10.1515/cclm-2020-0398>
19. Li JW, Han TW, Woodward M, Anderson CS, Zhou H, Chen YD, et al. The impact of 2019 novel coronavirus on heart injury: A Systematic review and Meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;63(4):518-24. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.04.008>
20. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S, Marotto D, Ardizzone S, Rizzardini G, et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(2):337-42. DOI: <http://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/xcdary>
21. Viner RM, Mytton OT, Bonell C, Melendez-Torres GJ, Ward J, Hudson L, et al. Susceptibility to SARS-CoV-2 infection among children and adolescents compared with adults: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2021;175(2):143-56. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.4573>

22. Protocolo de actuación nacional para la COVID-19. Versión 1.4 (Versión provisional para uso del personal de salud que labora en el enfrentamiento a los casos). La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2020 [acceso 23/05/2020]. Disponible en: <http://www.sld.cu/anuncio/2020/05/11/ministerio-de-salud-publica-protocolo-de-actuacion-nacional-para-la-covid-19>
23. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. JAMA. 2013;310(20):1-95. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>.
24. Jiehao C, Jin X, Daojong L, Zhi Y, Lei X, Zhenghai Q, *et al*. A case series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. Clin Infect Dis. 2020;71(6):1547-51. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa198>
25. Plasencia-Urizarri TM, Aguilera-Rodríguez R, Almaguer-Mederos LE. Comorbilidades y gravedad clínica de COVID-19: revisión sistemática y meta-análisis. Rev Habanera Cienc Méd. 2020 [acceso 01/10/2021];19(1). Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3389>
26. Yang L, Liu S, Liu J, Zhang Z, Wan X, Huang B, *et al*. COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. Signal Transduct Target Ther. 2020;5. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00243-2>
27. Chen T, Dai Z, Mo P, Li X, Ma Z, Song S, *et al*. Clinical characteristics and outcomes of older patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a single-centered, retrospective study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2020;75(9):1788-95. DOI: <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa089>
28. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. Clin Chem Lab Med. 2020;58(7):1021-8. DOI: <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0369>.
29. Hu R, Han C, Pei S, Yin M, Chen X. Procalcitonin levels in COVID-19 patients. Int J Antimicrob Agents. 2020;56(2). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106051>
30. Guihot A, Litvinova E, Autran B, Debré P, Vieillard V. Cell-Mediated Immune Responses to COVID-19 Infection. Front Immunol. 2020;11. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01662>
31. Huang G, Kovalic AJ, Graber CJ. Prognostic Value of Leukocytosis and Lymphopenia for Coronavirus Disease Severity. Emerg Infect Dis. 2020;26(8):1839-41. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2608.201160>

32. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, *et al.* Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475-81. DOI: [https://doi.org/10.1016/S22132600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S22132600(20)30079-5)
33. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-13. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
34. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, *et al.* Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020;368. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1295>
35. Pascual NF, Monge I, Granero I, Figuerola A, Ramasco F, von Wernitz A, *et al.* Potenciales biomarcadores predictores de mortalidad en pacientes COVID-19 en el Servicio de Urgencias. *Rev Esp Quimioter.* 2020;33(4):267-73. DOI: <https://doi.org/10.37201/req/060.2020>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Denise Bello González, Lissette del Rosario López González.

Curación de datos: Denise Bello González, Juan Carlos de la Torre Pérez, Fidel Ernesto Pérez Marrero, Dayana Francis Magdariaga Arrieta.

Análisis formal: Denise Bello González.

Investigación: Denise Bello González.

Metodología: Denise Bello González, Juan Carlos de la Torre Pérez, Fidel Ernesto Pérez Marrero.

Administración del proyecto: Denise Bello González, Dayana Francis Magdariaga Arrieta.

Recursos: Denise Bello González, Juan Carlos de la Torre Pérez, Fidel Ernesto Pérez Marrero, Dayana Francis Magdariaga Arrieta.

Supervisión: Lissette del Rosario López González.

Validación: Denise Bello González, Juan Carlos de la Torre Pérez, Fidel Ernesto Pérez Marrero, Dayana Francis Magdariaga Arrieta.

Visualización: Denise Bello González.

Redacción-borrador original: Juan Carlos de la Torre Pérez, Fidel Ernesto Pérez Marrero, Dayana Francis Magdariaga Arrieta.

Redacción-revisión y edición: Denise Bello González.