



ORIGINAL

Características clínicas y factores de riesgo de mortalidad en menores de 18 años con COVID-19 en México y Ciudad de México



Rosa María Wong-Chew^{a,*}, Daniel Ernesto Noyola^b y Antonio Rafael Villa^a

^a División de Investigación, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

^b Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Ciudad de México, México

Recibido el 10 de abril de 2021; aceptado el 8 de julio de 2021

Disponible en Internet el 27 de septiembre de 2021

PALABRAS CLAVE

COVID-19;
Mortalidad;
Factores de riesgo;
Niños;
México

Resumen

Introducción: En la población pediátrica, el COVID-19 suele ser asintomático o leve, pero puede haber casos graves y mortales.

Métodos: Se analizaron datos de los casos de COVID-19 registrados en las bases de datos nacional y regional de la Secretaría de Salud Federal de México y la Secretaría de Salud de Ciudad de México para establecer las características clínicas y los factores de riesgo de mortalidad en la población pediátrica. El riesgo de defunción se calculó mediante el método de regresión de riesgos proporcionales de Cox.

Resultados: Las bases de datos nacional y de Ciudad de México, respectivamente, registraban un total de 18.465 (2,8%) y de 5.733 (4,2%) de casos confirmados de COVID-19 en menores de 18 años en septiembre de 2020. La edad mediana al diagnóstico fue de 12 años (rango: 0-17). Las diferencias encontradas en los casos registrados a nivel nacional en comparación con los registrados en la Ciudad de México fueron: 12,5 vs. 8,2% de pacientes hospitalizados; 6 vs. 3,5% con diagnóstico de neumonía; 2,4 vs. 1,9% ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y 1,3 vs. 0,7% fallecidos. Los factores de riesgo independientes asociados a una probabilidad mayor de defunción fueron el diagnóstico de neumonía, la hipertensión, la obesidad, la inmunosupresión y la intubación.

Conclusiones: En México, el 2,8% del total de casos confirmados COVID-19 se dan en pacientes menores de 18 años, con una mediana de edad de 12 años y una mortalidad del 1,3%. Los factores de riesgo de mortalidad identificados fueron el diagnóstico de neumonía, el ingreso en la UCI, la obesidad, la hipertensión, la inmunosupresión, la diabetes, la enfermedad pulmonar crónica y la enfermedad renal.

© 2021 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/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rmwong@unam.mx (R.M. Wong-Chew).

KEYWORDS

COVID-19;
Mortality;
Risk factors;
Children;
Mexico

Clinical characteristics and mortality risk factors in patients aged less than 18 years with COVID-19 in Mexico and Mexico City

Abstract

Introduction: In the paediatric population, coronavirus disease (COVID-19) is usually asymptomatic or mild, but there are also severe and fatal cases.

Methods: We analysed data on COVID-19 cases from the national and state-level databases of the Federal Ministry of Health of Mexico and the Department of Health of Mexico City to determine the clinical characteristics and risk factors for mortality in children. We used Cox proportional hazards regression analysis to calculate the risk of death.

Results: The national and Mexico City databases had recorded a total of 18,465 (2.8%) and 5,733 (4.2%) confirmed cases of COVID-19, respectively, in individuals aged less than 18 years as of September 2020. The median age at diagnosis was 12 years (range: 0–17). The differences between cases in the national vs Mexico City databases were: 12.5% vs 8.2% of patients were hospitalised; 6% vs 3.5% had pneumonia; 2.4% vs 1.9% were admitted to the intensive care unit (ICU), and 1.3% vs 0.7% died. The independent risk factors significantly associated with a higher probability of death were pneumonia, hypertension, obesity, immunosuppression and intubation.

Conclusion: In Mexico, 2.8% of all confirmed cases of COVID-19 occurred in individuals under 18 years, with a median age of 12 years and a mortality of 1.3%. The identified predictors of mortality were pneumonia, admission to the ICU, obesity, hypertension, immunosuppression, diabetes, chronic lung disease and renal disease.

© 2021 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

Desde que se notificaron los primeros casos de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en China en los primeros meses de 2020, la población adulta se ha descrito como la más afectada, con un 98% de los casos detectados en pacientes mayores de 20 años y tan solo un 2% en menores de 19 años^{1,2}. Una de las primeras series pediátricas publicadas en China sobre la infección por el nuevo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) incluía datos de 341 casos en niños. La edad mediana era de 7 años (4-14) y el 66% había contraído la infección mediante el contacto con un familiar con COVID-19, con un tiempo mediano de incubación de 9 días; el 99,3% fueron casos leves o moderados, y solo el 0,6% desarrolló enfermedad grave y el 0,3% enfermedad crítica. Los síntomas al inicio fueron fiebre (77,9%), tos (32,4%) y, con menor frecuencia, diarrea (4,4%), náusea y vómito (2,9%), lagrimeo (4,4%) y rinorrea, odinofagia, mareo, cefalea, mialgia y fatiga (2,2%). En general, la evolución fue buena, con mejoría en 16 días y sin fallecimientos³. Cuando la enfermedad empezó a propagarse a otros países y continentes, el número de casos reportados en niños creció, incluyendo algunos casos de enfermedad grave y mortales. Una serie francesa que incluía a 27 niños con COVID-19 describió afección respiratoria en el 89%, con necesidad de ventilación mecánica en 9, administración de catecolaminas en 4, eritrocitoaféresis en 4, reemplazo renal en uno y oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) en uno. Cinco fallecieron, incluyendo a 3 sin enfermedad subyacente. Estos informes ilustran al amplio espectro clínico de la COVID-19 en niños y la ocurrencia de casos graves y mortales en la población pediátrica⁴.

Una revisión sistemática de la literatura sobre COVID-19 pediátrica que incluyó series amplias de pacientes en China, Italia, España y EE. UU., así como series pequeñas y casos clínicos aislados encontró que los casos pediátricos son una minoría (< 2%) dentro de los casos sintomáticos de COVID-19 y ascienden al 5-21% del total de casos asintomáticos, y que gran parte de los pacientes pediátricos con COVID-19 presentan síntomas asociados a infecciones comunes de las vías respiratorias altas. La frecuencia reportada de enfermedad grave oscila entre el 1 y el 6%, incluyendo a pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS), y la mortalidad es baja, con la mayoría de las defunciones observadas en niños con comorbilidades. Su clínica se solapa con la de otras infecciones virales, de manera que el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 requiere la realización de pruebas de laboratorio. La morbimortalidad asociada a la infección por SARS-CoV-2 parece inferior a la asociada a la gripe o la infección por virus respiratorio sincitial (VRS)⁵.

El objetivo del estudio fue analizar las características clínicas y los factores de riesgo de mortalidad en pacientes menores de 18 años con infección confirmada por SARS-CoV-2 en base a información obtenida de las bases de datos de las Secretarías de Salud de México y de Ciudad de México.

Métodos

Análisis de la información disponible en las bases de datos accesibles al público del gobierno mexicano. A nivel nacional, se extrajeron datos sobre casos de COVID-19 el 12 de septiembre de 2020 de la página web de la Secretaría de

Salud de México (<https://coronavirus.gob.mx/datos/>), y a nivel de Ciudad de México el 13 de septiembre de 2020 de la página web de la Secretaría de Salud de dicho estado (<https://covid19.cdmx.gob.mx>). Se aplicaron los siguientes criterios para la inclusión de casos de una u otra fuente: infección por SARS-CoV-2 confirmada, menor de 18 años de cualquier sexo. Se excluyeron casos duplicados, registros sin datos sobre mortalidad, fecha de inicio, fecha de diagnóstico, fecha del fin de la atención sanitaria, diagnóstico de SARS-CoV-2 no confirmado por medio de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Los casos obtenidos de cada una de las bases de datos se trataron como 2 cohortes distintas (México [nivel nacional] y Ciudad de México). El evento terminal fue la defunción (falla). La duración del seguimiento se definió como el tiempo (en días) transcurrido desde el inicio de los síntomas de COVID-19 hasta la defunción o la recuperación (última visita médica o fin de la atención sanitaria). En el análisis estadístico se generaron curvas de supervivencia con el método de Kaplan-Meier. Las curvas se compararon mediante las pruebas *log-rank* y de Wilcoxon generalizada. El riesgo de defunción se estimó mediante razones de riesgo (*hazard ratio*), dados por el exponente de los coeficientes obtenidos en el análisis de regresión proporcional de Cox, tanto sin ajustar como ajustado por distintas covariables. Se calcularon valores de *p* con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Presentamos los modelos multivariados predictivos más relevantes. La multicolinealidad de las variables incluidas en el modelo se evaluó mediante matrices de correlación. Los supuestos del análisis de riesgos proporcionales se comprobaron por medio de gráficas *log-log*. Los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el *software* SPSS® para Windows, versión 26.

Resultados

Desde que se notificó el primer caso en México el 28 de febrero de 2020 hasta el 13 de septiembre de 2020, la Secretaría de Salud de México ha registrado 658.299 casos confirmados en individuos de cualquier edad en toda la nación, de los que 18.465 (2,8%) eran menores de 18 años. En el mismo período, la Secretaría de Salud de Ciudad de México registró 135.742 casos confirmados en individuos de cualquier edad en todo el estado, de los que 5.733 (4,2%) eran menores de 18 años.

A nivel nacional, los niños más afectados fueron los de mayor edad, con 5.835 casos (31,6%) en el grupo de 15-17 años, 3.625 (19,6%) en el de 12-14 años, 2.574 (13,9%) en el de 9-11 años, 1.979 (10,7%) en el de 6-8 años, 1.621 (8,8%) en el de 3-5 años y 2.831 (15,3%) en el de 0-2 años (fig. 1A). La proporción de niños con antecedente de contacto con un caso de COVID-19 también fue superior en niños mayores, con documentación de dicho antecedente en el 33% de los pacientes de 15-17 años de edad, 23% en los de 12-14 años, 15% en los de 9-11 años, 12% en los de 6-8 años, 8% en los de 3-5 años y 10% en los de 0-2 años (fig. 1B).

Algunas características fueron similares en ambas cohortes: la edad mediana fue de 12 años (rango: 0-17), el 49,2 y el 48,9% de los pacientes fueron mujeres y el 50,8 y el 51,1% varones, respectivamente. No obstante, también hubo diferencias en los casos pediátricos registrados en

cada una de las bases de datos: a nivel nacional, el 12,5% de los pacientes con COVID-19 confirmado fueron ingresados, en comparación con el 8,1% en la Ciudad de México, mientras que el 87,5% de los pacientes a nivel nacional y el 91,9% en la Ciudad de México se manejaron a nivel ambulatorio; la proporción de pacientes con neumonía fue mayor a nivel nacional (6 vs. 3,5% en la Ciudad de México), como lo fue la de ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) (2,4% en México vs. 1,9% en la Ciudad de México); la de intubados (1,7% en México vs. 1,2% en la Ciudad de México) y la de adolescentes embarazadas (1,3% en México vs. 0,5% en la Ciudad de México). La proporción de pacientes con antecedente de contacto con casos de COVID-19 fue mayor en la Ciudad de México (69,1 vs. 58,8% en todo México).

De los casos reportados por la Secretaría de Salud de México a nivel nacional, el 26% correspondieron a residentes de Ciudad de México y el 73,8% a residentes de otros estados (tabla 1). Por otro lado, la Secretaría de Salud de la Ciudad de México reportó que el 13,3% de los casos fueron detectados por una unidad de vigilancia epidemiológica de influenza, y registró 40 defunciones (0,7%), 54 casos (0,8%) de enfermedad grave, 1.515 casos (26,4%) con seguimiento domiciliario, 2.231 casos (38,9%) con mejoría y 1.517 casos (26,5%) que seguían en seguimiento y bajo tratamiento. El diagnóstico inicial fue de síndrome parecido a influenza en 5.143 pacientes (89,7%), y solo 1.205 (21%) habían sido vacunados contra la influenza en el último año; 416 pacientes (7,3%) recibieron antibioticoterapia y 84 (1,5%) tratamiento antiviral (tabla 1). La mortalidad por COVID-19 en menores de 18 años fue del 1,3% en todo México y del 0,7% en la Ciudad de México (tabla 1).

Los síntomas asociados a COVID-19 en menores de 18 años documentados en el registro de Ciudad de México fueron tos (53%), cefalea (53%), fiebre (47%), odinofagia (33%), rinorrea (29%), mialgia (28%), malestar general (27%), artralgias (23%), escalofríos (21%), irritabilidad (19%), diarrea (17%), disnea (14%), dolor de pecho (12%), dolor abdominal (12%), conjuntivitis (10%), vómito (7%), polipnea (7%) y cianosis (3%) (fig. 1C).

Se encontraron diferencias en algunas de las características entre los pacientes fallecidos en todo México y los fallecidos en la Ciudad de México: mediana de edad de 3 vs. 8 años; 53 vs. 67,5% de mujeres; 28,7 vs. 37,5% ingresados en la UCI; 5,3 vs. 7,5% con diabetes; 0,4 vs. 2,5% con enfermedad pulmonar crónica; 3 vs. 0% con asma; 20 vs. 15% inmunosuprimidos; 4,1 vs. 7,5% con hipertensión; 3,7 vs. 0% con cardiopatía; 8,2 vs. 15% obesos; 3,3 vs. 10% con enfermedad renal crónica y 1,6 vs. 0% fumadores, respectivamente. Otras de las características de los menores fallecidos fueron similares a nivel nacional y en la Ciudad de México: la mayoría tenían de 0 a 2 años de edad (48 vs. 37,5%), fueron ingresados (93 vs. 90%) y desarrollaron neumonía (68,4 vs. 67,5%) y aproximadamente la mitad fueron intubados (50,4 vs. 57,5%). Los síntomas y características clínicas descritos en pacientes fallecidos en todo México fueron fiebre (75%), tos (62,5%), odinofagia (25%), disnea (55%), irritabilidad (32,5%), diarrea (15%), dolor de pecho (25%), escalofríos (20%), cefalea (40%), mialgia (22,5%), artralgias (30%), malestar general (52,5%), rinorrea (27,5%), polipnea (17,5%), vómito (7,5%), dolor abdominal (17,5%), conjuntivitis (5%), cianosis (7,5%), diagnóstico de síndrome parecido a

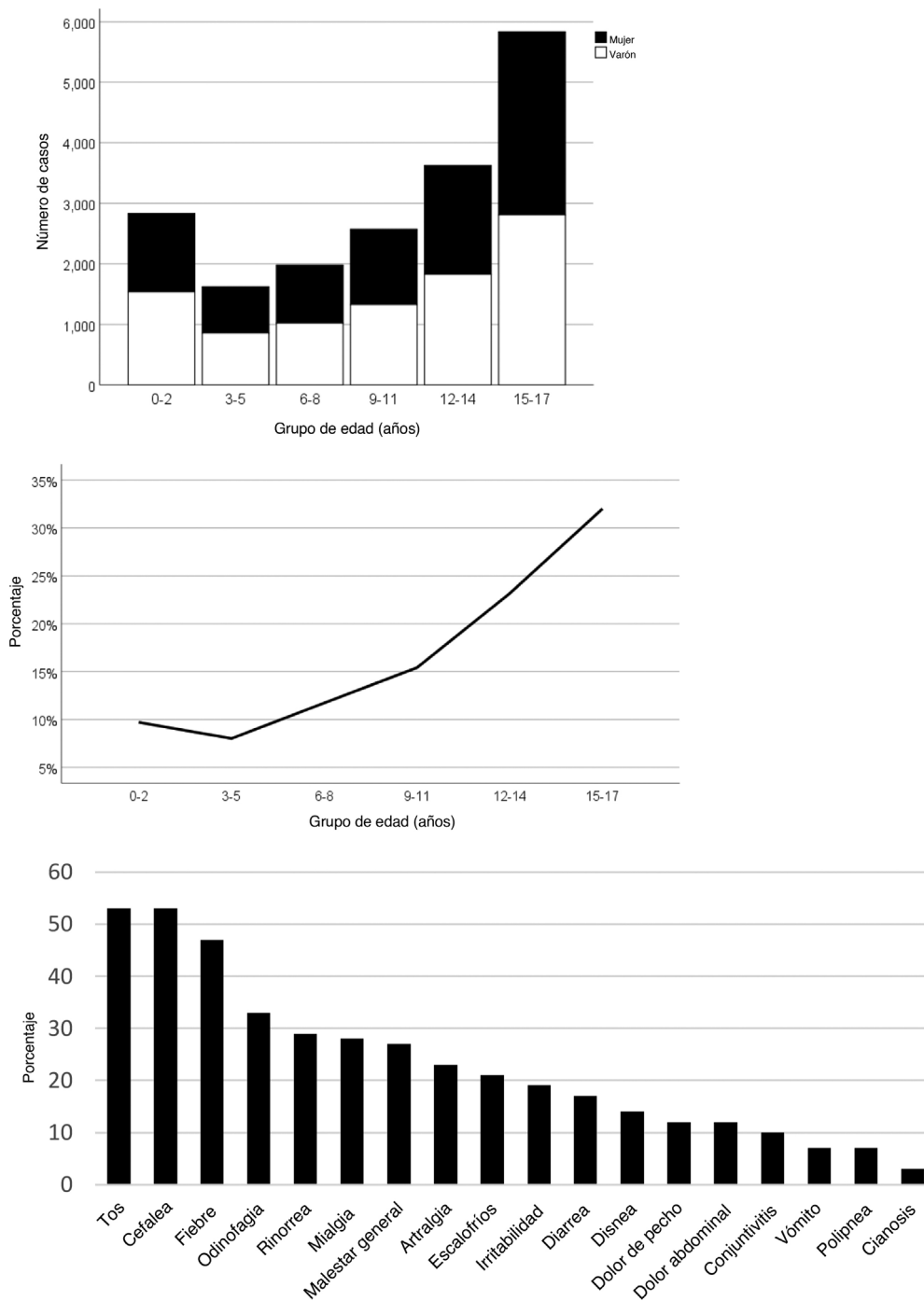


Figura 1 Características clínicas y demográficas. A) Número de casos confirmados de COVID-19 por grupo de edad. B) Porcentaje de pacientes menores de 18 años en México con antecedente de contacto con caso de COVID-19. C) Características clínicas de casos confirmados, marzo-septiembre de 2020.

la influenza al ingreso (45%), diagnóstico de infección respiratoria grave (55%), vacunación contra influenza en el último año (5%), tratamiento antibiótico (30%) y tratamiento antiviral (5%) (tabla 2).

Los factores de riesgo asociados con más fuerza a la mortalidad en todo México y en la Ciudad de México en el análisis de regresión de Cox sin ajustar se presentan en la tabla 3.

Cabe mencionar que la base de datos de la Ciudad de México incluye más variables, sobre todo relacionadas con la clínica, que la nacional. Aun así, se encontró una asociación estadísticamente significativa de las siguientes variables con la mortalidad en ambas fuentes: intubación (*hazard ratio*, México [HR_M]: 68,5; *hazard ratio*, Ciudad de México [HR_{CM}]: 129,8), diagnóstico de neumonía (HR_M: 36,1; HR_{CM}:

Tabla 1 Características demográficas y clínicas de casos positivos confirmados de COVID-19 en pacientes menores de 18 años en México y Ciudad de México. Marzo-13 septiembre de 2020

Variable	México N = 18.465 n (%)	Ciudad de México N = 5.733 n (%)
<i>Edad (años)</i>		
Mediana (rango)	12 (0-17)	12 (0-17)
<i>Sexo</i>		
Mujer	9.088 (49,2)	2.805 (48,9)
Varón	9.377 (50,8)	2.928 (51,1)
<i>Tipo de paciente</i>		
Hospitalizado	2.304 (12,5)	462 (8,1)
Ambulatorio	1.6161 (87,5)	5.271 (91,9)
<i>Estado de origen</i>		
Ciudad de México	4.831 (26,2)	—
Otro	1.3634 (73,8)	—
<i>Estado de la atención sanitaria</i>		
Ciudad de México	5.619 (30,4)	—
Otro	1.2846 (69,6)	—
<i>Diagnóstico de neumonía</i>		
Sí	1.107 (6,0)	198 (3,5)
<i>Ingreso en cuidados intensivos</i>		
Sí	449 (2,4)	111 (1,9)
<i>Intubación</i>		
Sí	320 (1,7)	66 (1,2)
<i>Embarazo (de las 9088 y 2805 mujeres)</i>		
Sí	115 (1,3)	14 (0,5)
<i>Antecedente de contacto con caso de COVID-19</i>		
Sí	10.857 (58,8)	3.959 (69,1)
<i>Detección por la unidad de vigilancia de síndrome parecido a la influenza</i>		
Sí	—	763 (13,3)
<i>Evolución</i>		
No	—	4.970 (86,7)
Fallecimiento	244 (1,3)	40 (0,7)
Enfermedad grave	—	54 (0,9)
En tratamiento	—	1.517 (26,5)
Seguimiento domiciliario	—	1.515 (26,4)
Mejoría	—	2.231 (38,9)
Otra	—	376 (6,6)
<i>Diagnóstico inicial de síndrome seudogripal</i>		
Sí	—	5.143 (89,7)
<i>Vacuna contra la influenza en el último año</i>		
Sí	—	1.205 (21,0)
<i>Tratamiento antibiótico</i>		
Sí	—	416 (7,3)
<i>Tratamiento antiviral</i>		
Sí	—	84 (1,5)

Datos no disponibles/no corresponde.

59,0), ingreso en la UCI (HR_M: 17,0; HR_{CM}: 30,7), enfermedad pulmonar crónica (HR_M: 4,7; HR_{CM}: 43,0), enfermedad renal crónica (HR_M: 6,8; HR_{CM}: 22,8), diabetes (HR_M: 8,0; HR_{CM}: 15,6), obesidad (HR_M: 1,9; HR_{CM}: 4,0), hipertensión (HR_M: 6,6; HR_{CM}: 17,1) e inmunosupresión (HR_M: 5,7; HR_{CM}: 8,1). Por el contrario, la edad estaba inversamente asociada con la mortalidad (HR_M: 0,88; HR_{CM}: 0,90), y el riesgo de defunción decreció por un 10-12% con cada año de edad adicional. El antecedente de contacto con un caso de infección

también se asoció a un riesgo de defunción menor (HR_M: 0,14; HR_{CM}: 0,09). La proporción de pacientes con antecedente de exposición al SARS-CoV-2 aumentó con la edad (datos no mostrados). Los resultados de la asociación entre el sexo masculino y la mortalidad solo alcanzaron significación en la cohorte de la Ciudad de México (HR_{CM}: 1,9; IC 95%: 1,03-3,9; p=0,04). La vacunación contra influenza en el último año (HR_{CM}: 0,20) y los meses transcurridos desde recibir la vacuna (en el último año) (HR_{CM}: 0,76) también se

Tabla 2 Características demográficas y clínicas de pacientes menores de 18 años con COVID-19 confirmado fallecidos en México y Ciudad de México. Marzo-13 septiembre de 2020

Variable	México N = 244 n (%)	Ciudad de México N = 40 n (%)
<i>Edad (años)</i>		
Mediana (rango)	3 (0-17)	8 (0-17)
<i>Grupo de edad</i>		
0-2 años	119 (48,8)	15 (37,5)
3-5 años	18 (7,4)	1 (2,5)
6-8 años	14 (5,7)	5 (12,5)
9-11 años	24 (9,8)	5 (12,5)
12-14 años	25 (10,2)	7 (17,5)
15-17 años	44 (18)	7 (17,5)
<i>Sexo</i>		
Mujer	114 (46,7)	13 (32,5)
Varón	130 (53,3)	27 (67,5)
<i>Tipo de paciente</i>		
Hospitalizado	228 (93,4)	36 (90)
Ambulatorio	16 (6,6)	4 (10)
<i>Estado de origen</i>		
Ciudad de México	20 (8,2)	—
Otro	224 (91,8)	—
<i>Estado de atención sanitaria</i>		
Ciudad de México	40 (16,4)	—
Otro	204 (83,6)	—
<i>Diagnóstico de neumonía</i>	167 (68,4)	27 (67,5)
<i>Ingreso en unidad de cuidados intensivos</i>	70 (28,7)	15 (37,5)
<i>Intubación</i>	123 (50,4)	23 (57,5)
<i>Diabetes</i>	13 (5,3)	3 (7,5)
<i>Enfermedad pulmonar crónica</i>	1 (0,4)	1 (2,5)
<i>Asma</i>	3 (1,2)	0
<i>Inmunosupresión</i>	25 (10,2)	6 (15)
<i>Hipertensión</i>	10 (4,1)	3 (7,5)
<i>Cardiopatía</i>	9 (3,7)	0
<i>Obesidad</i>	20 (8,2)	6 (15)
<i>Insuficiencia renal crónica</i>	8 (3,3)	4 (10)
<i>Fumador</i>	4 (1,6)	0
<i>Antecedente de contacto con caso de COVID-19</i>	—	7 (17,5)
<i>Fiebre</i>	—	30 (75)
<i>Tos</i>	—	25 (62,5)
<i>Odinofagia</i>	—	10 (25)
<i>Disnea</i>	—	22 (55)
<i>Irritabilidad</i>	—	13 (32,5)
<i>Diarrea</i>	—	6 (15)
<i>Dolor de pecho</i>	—	10 (25)
<i>Escalofríos</i>	—	8 (20)
<i>Dolor de cabeza</i>	—	16 (40)
<i>Mialgia</i>	—	9 (22,5)
<i>Artralgia</i>	—	12 (30)
<i>Malestar general</i>	—	21 (52,5)
<i>Rinorrea</i>	—	11 (27,5)
<i>Polipnea</i>	—	7 (17,5)
<i>Vómito</i>	—	3 (7,5)
<i>Dolor abdominal</i>	—	7 (17,5)
<i>Conjuntivitis</i>	—	2 (5)
<i>Cianosis</i>	—	3 (7,5)
<i>Diagnóstico de SPI al ingreso</i>	—	18 (45)
<i>Diagnóstico de ITR grave</i>	—	22 (55)
<i>Vacuna de influenza en el último año</i>	—	2 (5)
<i>Tratamiento antibiótico</i>	—	12 (30)
<i>Tratamiento antiviral</i>	—	2 (5)

ITR: infección del tracto respiratorio; SPI: síndrome parecido a influenza.

Tabla 3 Factores de riesgo asociados con la probabilidad de fallecimiento en pacientes menores de 18 años con COVID 19 en México y Ciudad de México. Marzo-13 septiembre de 2020. Análisis sin ajustar

Variable	HR	IC 95%	p-valor
<i>México (N = 18.465)</i>			
Varón	1,11	0,86-1,42	0,44
Edad (años)	0,88	0,87-0,90	< 0,0001
Ingreso en unidad de cuidados intensivos	17,0	12,8-22,4	< 0,0001
Intubación	68,5	53,2-88,0	< 0,0001
Neumonía	36,1	27,6-47,3	< 0,0001
Diabetes	8,0	4,6-13,9	< 0,0001
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	4,7	0,7-33,3	0,12
Inmunosupresión	5,7	3,8-8,7	< 0,0001
Hipertensión	6,6	3,5-12,5	< 0,0001
Obesidad	1,9	1,2-3,1	0,004
Enfermedad renal crónica	6,8	3,4-13,8	< 0,0001
Antecedente de contacto con caso confirmado	0,14	0,10-0,19	< 0,0001
Estado de origen (Ciudad de México vs. otro)	0,25	0,16-0,40	< 0,0001
Estado de atención sanitaria (Ciudad de México vs. otro)	0,45	0,32-0,63	< 0,0001
<i>Ciudad de México (N = 5.733)</i>			
Varón	1,9	1,03-3,9	0,04
Edad (años)	0,90	0,85-0,95	< 0,0001
Ingreso en unidad de cuidados intensivos	30,7	16,2-58,2	< 0,0001
Intubación	129,8	69,3-243,0	< 0,0001
Neumonía	59,0	30,4-114,4	< 0,0001
Fiebre	3,3	1,6-6,7	0,001
Disnea	7,7	4,1-14,3	< 0,0001
Irritabilidad	2,04	1,05-4,0	0,04
Dolor de pecho	2,4	1,2-4,9	0,02
Dolor de cabeza	0,58	0,31-1,09	0,09
Malestar general	2,9	1,6-5,4	0,001
Polipnea	2,9	1,3-6,6	0,01
Cianosis	2,8	0,86-9,0	0,09
Inicio abrupto de síntomas	2,5	1,3-4,6	0,005
Diabetes	15,6	4,8-50,6	< 0,0001
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	43,0	5,9-314,2	< 0,0001
Inmunosupresión	8,1	3,4-19,4	< 0,0001
Hipertensión	17,1	5,3-55,5	< 0,0001
Obesidad	4,0	1,7-9,6	0,002
Enfermedad renal crónica	22,8	8,1-64,1	< 0,0001
Tratamiento antibiótico	5,4	2,7-10,6	< 0,0001
Tratamiento antiviral	3,5	0,9-14,6	0,08
Antecedente de contacto con caso confirmado	0,09	0,04-0,21	< 0,0001
Vacuna de la gripe en el último año	0,20	0,05-0,81	0,02
Tiempo transcurrido desde la vacunación frente a la gripe (meses)	0,76	0,59-0,97	0,03

HR: razón de riesgos (*risk hazard*) sin ajustar; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

asociaron a un riesgo menor de defunción en la cohorte de la Ciudad de México.

Los resultados de los modelos multivariados obtenidos por análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox se presentan en la [tabla 4](#). En el modelo de la cohorte nacional, el diagnóstico de neumonía ($HR_M: 8,6$), la hipertensión ($HR_M: 3,4$), la obesidad ($HR_M: 1,7$), la inmunosupresión ($HR_M: 1,4$), y la intubación ($HR_M: 10,3$) se asociaron independiente y significativamente con una probabilidad mayor de muerte. Por otro lado, en esta misma cohorte, los años de edad ($HR_M: 0,97$), el antecedente de contacto con caso de infección ($HR_M: 0,28$) y el estado de origen (Ciudad de México vs. otro) ($HR_M: 0,60$) se asociaron significativamente

con una probabilidad menor de muerte. También se realizaron dos modelos multivariantes para la cohorte de la Ciudad de México. En ambos modelos, el sexo masculino ($HR_{CM}: 2,3$ [modelo 1] y $3,4$ [modelo 2]), el diagnóstico de neumonía ($HR_{CM}: 26,9$ [modelo 1] y $8,8$ [modelo 2]), la obesidad ($HR_{CM}: 2,5$ [modelo 1] y $2,7$ [modelo 2]) y la enfermedad renal crónica ($HR_{CM}: 7,1$ [modelo 1] y $2,8$ [modelo 2]) se asociaron de manera independiente y consistente con una mayor probabilidad de muerte. Los años de edad ($HR_{CM}: 0,96$), el ingreso en la UCI ($HR_{CM}: 4,1$), la hipertensión ($HR_{CM}: 4,1$), la diabetes ($HR_{CM}: 4,7$), la intubación ($HR_{CM}: 20,1$), el antecedente de contacto con caso de infección ($HR_{CM}: 0,18$), el malestar general ($HR_{CM}: 1,8$) y la enfermedad pulmonar obstructiva

Tabla 4 Modelos multivariados para estimar la probabilidad de fallecimiento en pacientes menores de 18 años con COVID-19 confirmado en México y Ciudad de México. Marzo-13 de septiembre de 2020

México (N = 18.465)		Modelo multivariante		
Variable	HRa	IC 95%	p-valor	
Edad (años)	0,97	0,95-1,0	0,02	
Neumonía	8,6	6,1-12,1	< 0,0001	
Hipertensión	3,4	1,8-6,6	< 0,0001	
Obesidad	1,7	1,1-2,8	0,02	
Inmunosupresión	1,4	1,0-2,2	0,09	
Intubación	10,3	7,5-14,1	< 0,0001	
Antecedente contacto con caso de COVID-19	0,28	0,19-0,39	< 0,0001	
Estado de origen (Ciudad de México vs. otro)	0,60	0,38-0,96	0,03	

Ciudad de México (N = 5.733)		Modelo 1			Modelo 2		
Variable	HRa	IC 95%	p-valor	HRa	IC 95%	p-valor	
Varón	2,3	1,2-4,5	0,02	3,4	1,7-7,0	0,001	
Edad (años)	0,96	0,91-1,01	0,10	—	—	—	
Ingreso en cuidados intensivos	4,1	1,9-8,6	< 0,0001	—	—	—	
Neumonía	26,9	12,5-57,9	< 0,0001	8,8	3,8-20,6	< 0,0001	
Hipertensión	4,1	0,9-18,0	0,07	—	—	—	
Diabetes	4,7	1,0-22,1	0,05	—	—	—	
Obesidad	2,5	1,0-6,4	0,06	2,7	1,1-6,7	0,03	
Enfermedad renal crónica	7,1	2,3-21,5	0,001	2,8	0,9-8,5	0,07	
Intubación	—	—	—	20,1	8,8-46,1	< 0,0001	
Antecedente de contacto con caso COVID-19	—	—	—	0,18	0,08-0,42	< 0,0001	
Malestar general	—	—	—	1,8	0,94-3,6	0,08	
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	—	—	—	34,6	4,3-276,0	0,001	

HRa: razón de riesgo (*hazard ratio*) ajustada; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

crónica (HR_{CM}: 34,6) fueron otros factores asociados independientemente con una mayor o menor probabilidad de muerte en uno u otro modelo.

Discusión

Una de las características epidemiológicas de la pandemia de COVID-19 en la población pediátrica es la levedad de su curso leve en comparación con los adultos. Globalmente, la proporción de casos graves y mortales reportados en niños es menor en comparación con los adultos, especialmente los mayores de 60 años⁶. Esto contrasta con otras infecciones respiratorias, como la influenza y la infección por VRS, asociadas con una tasa de ingreso hospitalario y mortalidad altas en niños a nivel mundial^{7,8}. Lo que no quiere decir que los niños estén exentos de riesgo de desarrollar infecciones graves por SARS-CoV-2. El síndrome inflamatorio sistémico asociado temporalmente a SARS-CoV-2 posiblemente sea la forma de enfermedad grave más conocida en la población pediátrica^{9,10}, pero los niños también pueden desarrollar infecciones respiratorias complicadas que requieran ventilación mecánica e ingreso en la UCI¹¹. Como la muerte es un resultado infrecuente en niños, los datos sobre los factores de riesgo asociados a la mortalidad en este grupo de edad son más limitados en comparación con los disponibles en la población adulta¹².

En el presente estudio, encontramos que el 2,8% de los casos de COVID-19 ocurrieron en menores de 18 años, con una incidencia más alta en niños mayores que fue consistente con el aumento en la frecuencia del antecedente de contacto con caso de infección observado con el aumento en la edad. La mortalidad fue del 1,3%, y cabe mencionar que, aunque la probabilidad de contraer la enfermedad era mayor en niños de mayor edad, casi la mitad de las muertes ocurrieron en menores de 2 años.

En nuestro análisis de casos pediátricos de COVID-19 registrados en todo México, encontramos que una menor edad, el sexo masculino, ciertas comorbilidades (hipertensión, obesidad, inmunosupresión, enfermedad renal crónica, diabetes, y enfermedad pulmonar crónica) y la afección respiratoria grave (neumonía, ingreso en la UCI, intubación) se asociaron con un aumento en la mortalidad.

Los factores de riesgo de gravedad en pacientes pediátricos con COVID-19 aún no se han establecido con claridad¹³. Una revisión reciente resumió los datos publicados sobre los factores de riesgo para desarrollar COVID-19 grave en la población pediátrica¹². Los autores encontraron que los casos graves y mortales ocurrían con mayor frecuencia en niños pequeños y con comorbilidades, pero no pudieron alcanzar conclusiones definitivas sobre el papel de comorbilidades concretas, en parte debido a la baja mortalidad en casos pediátricos. La mayoría de las enfermedades subyacentes asociadas con la mortalidad por COVID-19 en

pacientes pediátricos en nuestro estudio eran factores de riesgo de gravedad en infecciones respiratorias en niños que ya se conocían^{14,15}, pero también se identificaron otros, como el antecedente de hipertensión, que están emergiendo como factores de riesgo significativos en pacientes adultos con COVID-19 y que no se habían asociado previamente con las infecciones respiratorias agudas en niños. Cabe destacar que la prevalencia de la hipertensión en la población pediátrica ha ido aumentando en los últimos años, alcanzando una prevalencia global del 4% en menores de 19 años¹⁶. La obesidad, otra enfermedad cuya prevalencia en la edad pediátrica va en aumento, también emergió como un predictor de mortalidad. Aunque la asociación entre la malnutrición y la gravedad de las enfermedades respiratorias se conoce desde hace tiempo, la obesidad también se ha identificado como factor de riesgo de gravedad en pacientes con enfermedades respiratorias de etiología viral, incluyendo la COVID-19^{17,18}. En México, la obesidad es un problema de salud pública importante, con una prevalencia reportada de 17,5% en niños de 5-11 años y del 14,6% en menores de 12-19 años en 2018¹⁹. En consecuencia, las estrategias dirigidas a reducir el impacto del SARS-CoV-2 han de abordar un espectro amplio de intervención, centrándose no solo en los efectos agudos de la infección, sino también en la salud general de la población.

Algunos factores de riesgo de gravedad para las infecciones por influenza o VRS, como las cardiopatías congénitas y la prematurez, no parecen estar asociadas a la gravedad de la COVID-19 en niños. Un estudio de las características de 77 niños con COVID-19 grave hospitalizados en Nueva York encontró antecedentes de prematurez en el 9% y de cardiopatía congénita en el 6%¹¹; la proporción de pacientes con cardiopatía congénita fue mayor en la muestra en comparación con la población general, mientras que la frecuencia de la prematurez no difirió de la reportada en todo EE. UU. en el período 2016-2018 (9,57-9,85%)²⁰. Una revisión sistemática de las características de casos pediátricos de COVID-19 grave encontró que el 75% de los pacientes que requirieron ventilación mecánica tenían enfermedades subyacentes, y que las cardiopatías, incluyendo las cardiopatías congénitas y las miocardiopatías, eran el tipo más frecuente de comorbilidad, presente en el 21% de los pacientes pediátricos que requirieron ser ventilados²¹. Estas descripciones sugieren que los niños con cardiopatías congénitas tienen un riesgo mayor de desarrollar COVID-19 grave, como ocurre con otros virus respiratorios. Estudios futuros en la población pediátrica deberían incluir una investigación rigurosa de las comorbilidades, con particular énfasis en las cardiopatías congénitas.

Por lo general, los hallazgos obtenidos a nivel nacional en México fueron similares a los de la base de datos de Ciudad de México. No obstante, la mortalidad fue mayor a nivel nacional (1,3%) que en la Ciudad de México (0,7%), y se observaron diferencias en la fuerza de la asociación entre diversos factores de riesgo y la mortalidad entre las 2 cohortes. La frecuencia del diagnóstico de neumonía, el ingreso en la UCI y la mortalidad fueron inferiores en la Ciudad de México. Cabe considerar que, aunque las guías nacionales para la realización de pruebas para la detección de SARS-CoV-2, el manejo de pacientes afectados y las medidas para controlar la transmisión del virus son aplicables por igual

a todos los estados mexicanos, existen diferencias regionales en su implementación. Además, Ciudad de México tiene unos recursos sanitarios sustancialmente mayores en comparación con el resto de los estados del país. Por ejemplo, en 2014, el número de camas de hospital por 1.000 habitantes era de una en todo el territorio de México, en comparación con 2,4 en la Ciudad de México²². Por lo tanto, diferencias en la implementación de las políticas de control del SARS-CoV-2 o en el acceso al sistema sanitario podrían explicar, al menos en parte, las diferencias observadas entre los 2 conjuntos de datos. Apoyando a esta hipótesis, un análisis del impacto global de la COVID-19 en niños encontró que la mortalidad pediátrica era mayor en países de renta baja y media en comparación con países de renta alta²³. Estos hallazgos ponen de relieve la necesidad de tener en cuenta las diferencias regionales al evaluar el impacto de la COVID-19 en áreas o países distintos.

Otro aspecto a tener en cuenta es que, aunque la mortalidad y la enfermedad grave sean infrecuentes en la población pediátrica, los niños pueden contraer la infección, mantenerse asintomáticos y transmitir el virus a familiares que podrían desarrollar formas más graves de enfermedad, por lo que la vacunación debería contemplarse en este grupo de edad.

Otra de las limitaciones del estudio es que no se recogieron los datos directamente ni de manera prospectiva, sino que se utilizaron datos retrospectivos registrados en dos bases de datos de acceso abierto obtenidos principalmente a través de programas de vigilancia epidemiológica, de modo que la recogida de datos sobre comorbilidades no se diseñó específicamente para el estudio de la población pediátrica. Entre las fortalezas del estudio se encuentran el uso de información de dos bases de datos diferentes, el gran número de casos analizados, la uniformidad de los criterios aplicados para la definición de caso de COVID-19 y la cobertura de todo el territorio mexicano. También cabe destacar la consistencia de los hallazgos en ambas cohortes (nacional y de Ciudad de México).

En conclusión, se identificaron predictores de defunción por COVID-19 en niños mexicanos. La obesidad se asoció consistentemente a una probabilidad mayor de defunción, y la hipertensión, inmunosupresión, diabetes, enfermedad pulmonar crónica y enfermedad renal crónica se asociaron a un aumento en la mortalidad. Es necesario seguir investigando para establecer el papel de otras comorbilidades, como las enfermedades cardíacas congénitas, en el riesgo de desarrollar COVID-19 grave en la población pediátrica.

Responsabilidades éticas

El estudio no requirió aprobación, ya que consistió en el análisis de datos secundarios de dos bases de datos accesibles al público extraídos de las páginas web de la Secretaría de Salud de México y la Secretaría de Salud de Ciudad de México, ninguna de las cuales incluye información personal identificable.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323:1239–42, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
2. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) - China, 2020[J]. *China CDC Weekly*. 2020;2:113–22.
3. Guo CX, He L, Yin JY, Meng XG, Tan W, Yang GP, et al. Epidemiological and clinical features of pediatric COVID-19. *BMC Med*. 2020;18:250.
4. Oualha M, Bendavid M, Berteloot L, Corsia A, Lesage F, Vedrenne M, et al. Severe and fatal forms of COVID-19 in children. *Arch Pediatr*. 2020;27:235–8.
5. Wald ER, Schmit KM, Gusland DY. A Pediatric Infectious Disease Perspective on COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2021;72:1660–6.
6. Olabi B, Bagaria J, Bhopal SS, Curry GD, Villarroel N, Bhopal R. Population perspective comparing COVID-19 to all and common causes of death during the first wave of the pandemic in seven European countries. *Public Health Pract (Oxf)*. 2021;2:100077, <http://dx.doi.org/10.1016/j.puhip.2021.100077>.
7. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, Madhi SA, Gessner BD, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: A systematic review and modelling study. *Lancet*. 2017;390:946–58, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30938-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30938-8).
8. Nair H, Brooks WA, Katz M, Roca A, Berkley JA, Madhi SA, et al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2011;378:1917–30, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61051-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61051-9).
9. Schwartz A, Belot A, Kone-Paut I. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome and Rheumatic Diseases During SARS-CoV-2 Pandemic. *Front Pediatr*. 2020;8:605807, <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2020.605807>.
10. Antúnez-Montes OY, Escamilla MI, Figueroa-Urbe AF, Arteaga-Menchaca E, Lavariega-Saráchaga M, Salcedo-Lozada P, et al. COVID-19 and Multisystem Inflammatory Syndrome in Latin American Children: A Multinational Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40:e1–6, <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000002949>.
11. Fisler G, Izard SM, Shah S, Lewis D, Kainth MK, Haggmann SHF, et al., Northwell COVID-19 Research Consortium. Characteristics and risk factors associated with critical illness in pediatric COVID-19. *Ann Intensive Care*. 2020;10:171, <http://dx.doi.org/10.1186/s13613-020-00790-5>.
12. Tsaouri S, Makis A, Kosmeri C, Siomou E. Risk Factors for Severe in Children with Coronavirus Disease 2019: A Comprehensive Literature Review. *Pediatr Clin North Am*. 2021;68:321–38, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2020.07.014>.
13. Swedish Public Health Agency. COVID-19 in children and adolescents: A knowledge summary-Version 2. Swedish Public Health Agency, Solna, Sweden, 2000 [consultado 10 Feb 2021] Disponible en: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/1e5e09395b9a4f498ff635cdd2b1a888/covid-19-children-adolescents.pdf>.
14. Quach C, Piché-Walker L, Platt R, Moore D. Risk factors associated with severe influenza infections in childhood: Implication for vaccine strategy. *Pediatrics*. 2003;112:e197–201, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.112.3.e197>.
15. Aujard Y, Fauroux B. Risk factors for severe respiratory syncytial virus infection in infants. *Respir Med*. 2002;96 Suppl B:S9–14.
16. Song P, Zhang Y, Yu J, Zha M, Zhu Y, Rahimi K, et al. Global Prevalence of Hypertension in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2019;173:1–10, <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.3310>.
17. Moser JS, Galindo-Fraga A, Ortiz-Hernández AA, Gu W, Hunsberger S, Galán-Herrera JF, et al., La R ed ILI 002 Study Group. Underweight, overweight, and obesity as independent risk factors for hospitalization in adults and children from influenza and other respiratory viruses. *Influenza Other Respir Viruses*. 2019;13:3–9, <http://dx.doi.org/10.1111/irv.12618>.
18. Zhao X, Gang X, He G, Li Z, Lv Y, Han Q, et al. Obesity Increases the Severity and Mortality of Influenza and COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:595109, <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2020.595109>.
19. Shamah-Levy T, Vielma-Orozco E, Heredia-Hernández O, Romero-Martínez M, Mojica-Cuevas J, Cuevas-Nasu L, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19: Resultados Nacionales. Cuernavaca: Instituto Nacional de Salud Pública; 2020.
20. Martin JA, Osterman MJ. Describing the Increase in Pre-term Births in the United States, 2014-2016. *NCHS Data Brief*. 2018;312:1–8.
21. Williams N, Radia T, Harman K, Agrawal P, Cook J, Gupta A. COVID-19 Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: A systematic review of critically unwell children and the association with underlying comorbidities. *Eur J Pediatr*. 2020:1–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-020-03801-6>.
22. Dirección General de Evaluación del Desempeño, Secretaría de Salud. Informe sobre la Salud de los Mexicanos 2016: Diagnóstico General del Sistema Nacional de Salud. Secretaría de Salud, México, 2016.
23. Kitano T, Kitano M, Krueger C, Jamal H, Al Rawahi H, Lee-Krueger R, et al. The differential impact of pediatric COVID-19 between high-income countries and low- and middle-income countries: A systematic review of fatality and UCI admission in children worldwide. *PLoS One*. 2021;16:e0246326, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0246326>.