

Perfil epidemiológico de la infección por SARS-COV-2 en pediatría

Mario Bustos-Paz^{1,2,*}, Margarita Pedraza-Galvis^{1,3}, Silvia Acero-Azuero^{1,4}, Claudia Granados-Rugeles^{5,6}, Ana María Constain-Ramos^{1,7}, Melissa De Castro-Hernandez^{1,8}, Mercy Moncaris-Gonzalez^{1,9}, Diana Bejarano-Morales^{1,10}, Diana Bojacá-Chauta^{1,11}, Álvaro Cusba-Infante¹², Yudy Corredor-Becerra^{1,13}, Ana María Bertolotto-Cepeda^{1,14}, Sonia María Restrepo-Gualteros^{1,15}, Juan Carlos López-García^{1,16}, Martín Rondón-Sepulveda^{5,17}

Resumen

Objetivo: Describir el perfil epidemiológico y clínico de los pacientes pediátricos que fueron atendidos por sospecha de infección de COVID-19, entre marzo y octubre del 2020, en el Hospital Universitario San Ignacio (HUSI), en Bogotá, Colombia.

Materiales y métodos: Diseño de corte transversal. Descripción de los pacientes con edades comprendidas entre 1 mes de vida hasta 1 día antes de cumplir 18 años, valorados entre en marzo y octubre del 2020, que fueron abordados por cualquier servicio de atención pediátrica de un hospital universitario por sospecha de infección por COVID-19, según los protocolos nacionales e institucionales vigentes. Se registraron variables demográficas y el motivo de consulta de todos los individuos con sospecha de infección. Únicamente cuando se confirmó la infección por SARS-CoV-2 se registraron las variables relacionadas con aspectos clínicos de la enfermedad y su evolución.

Resultados: Se evaluaron 920 registros médicos de pacientes pediátricos con sospecha de infección por SARS-CoV-2, de los cuales hubo 157 casos confirmados con infección por COVID-19. El principal motivo de consulta para sospechar infección fue fiebre en un 50% de los casos. En los pacientes con confirmación virológica el 32.48% de los casos atendidos requirieron manejo hospitalario. Se sospechó MIS-C en 5 pacientes que requirieron manejo en unidad de cuidados intensivos. En el lapso evaluado no hubo fallecimientos asociados a la infección por COVID-19.

Conclusiones: La infección por SARS-CoV-2 se relaciona en la mayoría de los casos con un espectro de enfermedad leve en la población pediátrica. Este estudio sugiere que podrían ser mayores los pacientes pediátricos que debutan con síntomas gastrointestinales que respiratorios, y que la frecuencia de complicaciones renales debe ser tenida en cuenta en los pacientes en quienes se sospecha el síndrome inflamatorio sistémico asociado al COVID-19.

Palabras claves: Coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2, Niños.

Epidemiological profile of SARS-COV-2 infection in pediatrics

Summary

Objective: To describe the epidemiological and clinical profile of pediatric patients who were treated for suspected COVID-19 infection, between March and October 2020, at the Hospital Universitario San Ignacio (HUSI), in Bogotá, Colombia.

Materials and methods: Cross-sectional design. Description of patients aged 1 month to 1 day before their 18th birthday, assessed between March and October 2020, who were approached by any pediatric care service of a university hospital for suspected COVID-infection. 19, according to current national and institutional protocols. Demographic variables and the reason for consultation of all individuals with suspected infection were recorded. Only when SARS-CoV-2 infection was confirmed were variables related to clinical aspects of the disease and its evolution recorded.

Results: 920 medical records of pediatric patients with suspected SARS-CoV-2 infection were evaluated, of which there were 157 confirmed cases with COVID-19 infection. The main reason for consultation to suspect infection was fever in 50% of the cases. In patients with virological confirmation, 32.48% of the cases attended required hospital management. MIS-C was suspected in 5 patients who required intensive care unit management. In the evaluated period, there were no deaths associated with COVID-19 infection.

Conclusions: SARS-CoV-2 infection is related in most cases to a spectrum of mild disease in the pediatric population. This study may be larger than pediatric patients presenting with gastrointestinal rather than respiratory symptoms, and the frequency of renal complications should be taken into account in patients in whom the systemic inflammatory syndrome associated with COVID-19 is suspected.

Keywords: Coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2, Children.

1 Departamento de Pediatría. Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
2 <https://orcid.org/0000-0002-0121-8613>
3 <https://orcid.org/0000-0003-3042-2135>
4 <https://orcid.org/0000-0001-6475-9241>
5 Epidemiología Clínica. Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
6 <https://orcid.org/0000-0002-7120-7530>
7 <https://orcid.org/0000-0001-7140-107X>
8 <https://orcid.org/0000-0003-0605-6868>
9 <https://orcid.org/0000-0003-3011-698X>
10 <https://orcid.org/0000-0001-6475-9241>
11 <https://orcid.org/0000-0003-3675-0287>
12 Medicina de Urgencias. Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
<https://orcid.org/0000-0003-1273-7555>

13 <https://orcid.org/0000-0002-8540-4500>
14 <https://orcid.org/0000-0001-9795-6866>
15 <https://orcid.org/0000-0003-3870-4102>
16 <https://orcid.org/0000-0002-9868-0336>
17 <https://orcid.org/0000-0002-3885-5448>

* Autor para correspondencia:
Correo electrónico: marioalejandror1987@hotmail.com

Recibido: 13/12/2021; Aceptado: 04/08/2022

Cómo citar este artículo: M. Bustos-Paz, et al. Perfil epidemiológico de la infección por SARS-COV-2 en pediatría. Infectio 2023; 27(1): 7-14

Introducción

Desde el 12 de diciembre de 2019 cuando los primeros casos fueron reportados en Wuhan (China) la enfermedad por SARS-CoV-2 también denominado COVID-19, se ha propagado alrededor del mundo con un aumento exponencial en el número de casos¹. En Colombia el viernes 6 de marzo de 2020 se confirmó el primer caso de COVID-19 en el país por el Instituto Nacional de Salud³ y el 11 de marzo de 2020 es declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) la pandemia por SARS-CoV-24). Según el informe de datos de niños y COVID-19 publicado el 17 de marzo del 2022 por la Academia Americana de Pediatría, hasta el momento en Estados Unidos, los niños constituyen el 19% de todos los casos de COVID-19 y representan entre el 1,3 % y el 4,6 % del total de hospitalizaciones acumuladas. Adicionalmente entre el 0,1 % y el 1,5 % de los casos de COVID-19 resultaron en hospitalización (17). En Colombia acorde con el Instituto Nacional de Salud (INS) se han reportado 668,998 casos en pacientes entre 0 y 19 años hasta el 26 de marzo de 2022¹⁸.

Aproximadamente el 90% de los pacientes pediátricos son diagnosticados como enfermedad asintomática, leve o moderada. Sin embargo, hasta el 6,7% de los casos pueden ser graves^{5,6,7,8}. La enfermedad severa generalmente se observa en pacientes menores de 1 año y con enfermedades subyacentes^{9,10}.

Dada la escasa información disponible hasta la fecha sobre las particularidades de la infección por COVID-19 en niños, es importante conocer las características clínicas y paraclínicas de los pacientes pediátricos que padecen esta condición. Este trabajo desarrolló una caracterización de los pacientes atendidos con infección confirmada por SARS-CoV-2 en un hospital universitario de Bogotá (Colombia), con el fin de lograr un mejor entendimiento de la enfermedad y proponer líneas de investigación que favorezcan la identificación de factores pronósticos para los desenlaces más importantes en esta población.

Materiales y métodos

Se planteó un estudio retrospectivo de corte transversal. Se obtuvo el aval de la Oficina de Investigación del Hospital Universitario San Ignacio (HUSI) y el Comité de Investigación conjunto con la Pontificia Universidad Javeriana (PUJ), en el Acta FM-CIE-0768- 20. Se determinó el análisis de los pacientes pediátricos (niños mayores de 1 mes de vida y menores de 18 años), atendidos en HUSI por sospecha de COVID-19 y que ingresaron por cualquier servicio de la institución (urgencias, remisión, hospitalización, cuidado intensivo y consulta externa). Se recolectaron datos durante 8 meses (desde el 1° de marzo hasta el 31 de octubre de 2020). El muestreo fue no probabilístico dado que no se plantearon hipótesis de comparación, teniendo en cuenta el carácter exploratorio del estudio. Se utilizó el reporte de notificación obligatoria de SIVIGILA (Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública del Ministerio de Salud

y protección social del Gobierno de Colombia) para evaluar los casos confirmados. Un mismo paciente pudo consultar más de una vez durante el período de observación aportando más de un evento de medida (atención médica), pero cuando ya fue confirmado no volvió a ser incluido en la observación. Se utilizaron los criterios propuestos por los protocolos nacionales vigentes y emitidos por la ACIN (Asociación Colombiana de Infectología)¹⁵, incluyendo aspectos clínicos y epidemiológicos. Ver tabla 1.

Tabla 1. Criterios que sugieren infección por COVID-19

	Criterios que sugieren infección Covid-19
Clínicos	<p>* Fiebre con por lo menos, un síntoma de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Respiratorio: síntomas y signos respiratorios (tos, disnea, odinofagia, astenia, adinamia, taquipnea, dificultad respiratoria, hipoxemia). Hallazgos en imágenes pulmonares con vidrio esmerilado periférico o consolidaciones bilaterales. - Síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, emesis, diarrea). - Signos de Síndrome de inflamatorio multisistémico. <p>Definición de OMS: Fiebre de más de 3 días con por los menos dos criterios de los siguientes: Rash o conjuntivitis no purulenta, hipotensión o choque, disfunción miocárdica coagulopatía, signos gastrointestinales agudos, y Marcadores inflamatorios elevados (elevación de *VSG, proteína C reactiva método semicuantitativo o procalcitonina), y No evidencia de otra causa microbiológica obvia, y Evidencia de infección por covid-19 (RT-PCR o test de antígenos o serología positiva), o estrecho contacto con paciente confirmado de covid19</p>
Epidemiológicos	<p>Nexo epidemiológico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes asintomáticos que han tenido contacto estrecho con un caso confirmado o sospechoso de COVID-19 en los últimos 14 días - Paciente con factores de riesgo que requerían manejo inmunomodulador o intervención quirúrgica

*VSG: velocidad de sedimentación globular.

*Tomado del Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 - Tercera edición - Actualización abril 2021¹⁵

Como criterio de exclusión se consideró la condición de prematuridad (niños que no habían cumplido 44 semanas o 30 días de edad corregida). Se hizo medición de variables demográficas y clínicas evaluadas en cada proceso de atención médica de pacientes con confirmación de infección por covid19.

En la fase preparatoria del estudio se hizo una amplia búsqueda de la literatura para identificar las variables demográficas y biológicas más representativas y frecuentemente asociadas a los pacientes pediátricos caracterizados en otras áreas geográficas con infección por COVID-19. Se desarrolló un instrumento de recolección de información evaluado con expertos en áreas de pediatría, de neumología pediátrica y de infectología pediátrica del HUSI, para detectar los datos más relevantes de los pacientes con enfermedad confirmada. Se cuantificó el número total de eventos sospechosos

evaluados por el equipo de salud, analizando variables demográficas y el motivo de consulta que generó la sospecha. Sólo en los casos en que los eventos de atención médica confirmados con infección por SARS-CoV-2, se recolectaron las variables clínicas completas. (Tabla 2). Todos los registros clínicos fueron revisados por al menos dos médicos pediatras o urgenciólogos para evitar el error en el diligenciamiento de la tabla de extracción. Se utilizó el *software RedCap* para la extracción de datos bajo los criterios de confidencialidad y anonimidad. El análisis de los resultados fue hecho por un experto bioestadístico independiente del grupo que recolectó los datos utilizando el *software Stata 13* con licencia institucional. Se calcularon frecuencias absolutas y relativas de las variables analizadas. Se obtuvieron promedios o medianas según distribución y medidas de dispersión.

Tabla 2. Variables registradas en pacientes sospechosos y confirmados de infección por COVID-19

Dominios generales	Variables específicas
Sospecha Clínica	Edad, procedencia (localidad), motivo de consulta
Confirmación de Laboratorio	-Prueba confirmatoria (PCR 1, PCR 2, anticuerpo IgG, Film array™ respiratorio y prueba de antígeno)
Características Clínicas y de Laboratorio	-Antecedentes relevantes -Signos y Síntomas en el momento de la sospecha -Signos vitales al momento de la sospecha clínica y toma de laboratorios -Alteraciones en Examen físico inicial -Hallazgos de laboratorios iniciales e imágenes diagnósticas -Biomarcadores (proteína C reactiva, leucocitos, troponina, LDH) -Complicaciones: Requerimiento de soporte ventilatorio e inotrópico, días en cuidado intensivo, compromiso multi orgánico -Desenlace de estado vital

PCR 1 y PCR 2: primera y segunda prueba molecular RT-PCR para identificación de virus SARS-CoV-2

IgG: prueba de anticuerpos IgG para la enfermedad

VSG: velocidad de sedimentación globular.

Resultados

Se obtuvo registro de 920 atenciones clínicas de pacientes pediátricos con sospecha de infección por SARS-CoV-2. La distribución por género fue de 51.7% y 48.2% para sexo masculino y femenino, respectivamente. El promedio de edad de los pacientes atendidos fue de 7 años. Se hizo categorización por edad encontrando que un 29% de los eventos atendidos correspondía a niños mayores de 12 años. La procedencia más frecuente de atención por localidad en Bogotá fue de Kennedy, San Cristóbal y Bosa (13.3%, 8.8% y 8.5%). Hubo un 12% de casos procedentes de fuera de Bogotá. Respecto al sistema de aseguramiento, el 83.2% estaba afiliado al régimen contributivo y el 14.78% al subsidiado. Hubo 14 eventos atendidos por régimen especial y 4 por recursos particulares. El servicio por el cual ingresaron la mayor parte de pacientes atendidos por sospecha de COVID-19 fue el área de urgencias pediátricas con un 86.3%.

De los eventos atendidos hubo 157 casos en los que se confirmó la infección por SARS-CoV-2, de estos un 88.5% fue diagnosticado con el primer estudio molecular por PCR (reacción en cadena de polimerasa) del hisopado nasofaríngeo. Solamente 4 casos se confirmaron por PCR múltiple respiratorio y 2 casos por Inmunoglobulina G. De los eventos atendidos el 80.8% fue categorizado como ruta de atención leve (baja complejidad de los síntomas).

Entre los casos confirmados (Tabla 3), el principal motivo de consulta para sospechar infección fue fiebre en un 50% de los casos. Al realizar evaluación agrupando síntomas por sistemas, las manifestaciones respiratorias tuvieron un 43.9% de frecuencia mientras que las gastrointestinales alcanzaron un 50.9%. De los casos confirmados con COVID-19, hubo 49 pacientes con antecedentes relevantes previos (31.2%). Los antecedentes de patologías respiratorias fueron los más frecuentes con un 40.8% (por ejemplo: asma y displasia broncopulmonar). En la muestra se encontró un 30.6% de pacientes con antecedente de prematuridad. El 14.2% tuvo antecedente de neoplasia, el 6.2% tuvo antecedente de inmunodeficiencia y el 8.1% tuvo tratamiento inmunosupresor previo.

Hubo dificultad para evaluar los signos vitales y condición nutricional en las historias clínicas por diversas razones, entre las cuales se destacó un número significativo de pacientes atendidos por tele consulta (Línea Respira) y en otros casos limitaciones logísticas en las que el lugar de atención en aislamiento no contaba con todos los implementos para el registro de estos datos. Entre las historias clínicas revisadas hubo un 68.1% de pacientes tenían adecuado peso y talla para la edad, un 10.58% tuvieron sobrepeso/obesidad y hubo 4 pacientes con diagnóstico de desnutrición. No hubo dato disponible del estado nutricional en un 18.4%.

En el examen físico los hallazgos más frecuentes fueron faringitis/amigdalitis (32.4%) y retracciones respiratorias (9.5%). Cuando se agruparon los hallazgos semiológicos en frecuencias acumuladas por sistemas biológicos, se encontró que las mayores frecuencias fueron 16.5% y 12.7% para hallazgos respiratorios y gastrointestinales, respectivamente. En el 38.8% no se reportaron hallazgos en el examen físico.

En los casos confirmados de infección por COVID-19, se les practicaron paraclínicos complementarios a 55 pacientes (35%), todos ellos con hemograma. Se hizo categorización por recuento de leucocitos absolutos encontrando que un 12.7% tuvo conteo menor a 5.000/mm³ y un 9.09% tuvo conteo mayor de 15.000/mm³. En 47 casos se tomó proteína C reactiva al inicio del tratamiento, en 22 de ellos estuvo por encima del rango referencia de laboratorio (0.0-0.5 mg/dl) y en 7 de los 47 casos (14.8%) la proteína C reactiva fue mayor de 10 mg/dl. A 14 pacientes se les tomó LDH (deshidrogenasa láctica), 7 de ellos tuvieron un valor por encima del valor de referencia (140-271 U/l). Además, a 14 pacientes se les tomó Dímero D

Tabla 3. Variables clínicas y radiológicas de casos confirmados con COVID-19

Resultados de Pacientes Confirmados con COVID-19			
n= 157			
Prueba confirmatoria	n	Hallazgos Radiográficos	n
PCR 1	139	Vidrio esmerilado	1
PCR 2	12	Atelectasias	4
Film Array™	4	Engrosamiento peribronquial	5
IgG	2	Efusión pleural	1
Antígeno	0	Compromiso intersticial	0
Tomografía de Tórax			
Motivo de Consulta		Efusión Pleural	1
Fiebre	80	Compromiso focal	1
Rinorrea	56	Atelectasias	1
Tos	55		
Contacto con caso sospechoso/positivo	50	Hallazgos Ecocardiograma	
Odinofagia/Faringodinia	37	Disfunción ventrículo Izquierdo	1
Cefalea	31	Disfunción ventrículo Derecho	1
Enfermedad Diarreica	28	Dilatación o ectasia coronaria	0
Vómito	22		
Dolor Abdominal	18	Tratamiento para COVID-19	
Anosmia	11	Esteroides Sistémico	12
Disgeusia	9	Inmunoglobulina	2
Disnea	6	Anticoagulación	2
Dolor torácico	2	Hidroxiclороquina	2
		Ivermectina Dosis única	1
Examen Físico	Destino Mayor Gravedad		
Ningún hallazgo	61	Piso General de Pediatría	37
Farigitis/amigdalitis	51	Cuidado Intensivo Pediátrico	12
Retracciones/Tirajes	15	Unidad de Alta Dependencia	1
Rinorrea	13		
Dolor abdominal	12	Complicaciones	
Deshidratación	8	Respiratorias	8
Lesiones en piel	4	Hemodinámica	5
Alteración auscultación	3	Renal	3
Inyección conjuntival	3	Neurológica	2
Adenopatías	3	Falla Multisistémica	1
Queilitis/Glositis	2	MIS-C	5
Alteración neurológica	1	Ninguna	148

y de estos en 8 casos se encontraron valores por encima del rango de referencia (0-500 ng/ml). A 13 pacientes se les tomó troponina I ultrasensible (rango < 10) encontrando 6 casos por encima del valor esperado. Según el registro en historias clínicas el 21.8% tuvo evidencia de coinfección viral o bacteriana, siendo el germen más frecuentemente aislado Influenza B (4 casos). Once pacientes tuvieron procalcitonina al inicio del manejo médico y de éstos sólo cuatro tuvieron un valor mayor a 0,5 ng/ml (probabilidad intermedia o alta de sepsis).

Entre los casos de infección confirmada por SARS-CoV-2 a 40 pacientes se les hizo radiografía de tórax al inicio del tratamiento. El hallazgo más frecuente fue engrosamiento peri bronco vascular (25%). El registro de cualquier hallazgo en la radiografía no era mutuamente excluyente de otro. Solamente 3 pacientes tuvieron estudio tomográfico (TAC) de tórax, en los que se describió efusión pleural (1), compromiso focal (1) y atelectasias (1). Ninguna tomografía reportó "crazy paving". A 48 pacientes se le hizo ecocardiograma. No hubo reportes de alteración coronaria en ningún caso.

Respecto a la evolución clínica, 32.48% de los casos atendidos requirieron manejo hospitalario. El 72.5% fueron atendidos en el servicio general de hospitalización de pediatría. El 23.5% requirió manejo en unidad de cuidados intensivos. En el 94.2% de los casos no se reportó ninguna complicación. La mayor frecuencia de complicaciones se presentó en los sistemas respiratorio (5.1%), hemodinámico (3.18%) y renal (1.91%).

Con relación al manejo médico general de los pacientes hospitalizados se identificó que un 14% de los pacientes requirieron tratamiento antibiótico, siendo los medicamentos más usados Cefepime (36.3%), Vancomicina (31.8%), Ceftriaxona (22.7%) y Ampicilina Sulbactam (22.7%). Además, se identificó que para el manejo específico contra el COVID-19 los medicamentos más usados fueron los corticoides sistémicos en 7.6% de todos los casos confirmados. También se usó en 2 casos Inmunoglobulina para pacientes con diagnóstico de MIS-C. En un caso se usó Hidroxiclороquina y en un caso Ivermectina. Dos pacientes requirieron anticoagulación.

Se reportaron 5 casos que cumplieron los requisitos para el diagnóstico de Síndrome Inflamatorio Multisistémico (MIS-C), de estos sólo 3 presentaron fiebre y síntomas sugestivos de infección viral en el debut de la enfermedad. Los hallazgos de laboratorio más llamativos fueron: la disminución del recuento de linfocitos, la elevación de LDH y del Dímero D. Entre los pacientes con diagnóstico de MIS-C las complicaciones específicas se relacionaron principalmente con alteración hemodinámica y respiratoria. Tres pacientes tuvieron coinfección por otros microorganismos y cursaron con compromiso renal. Hubo 2 casos con complicaciones neurológicas y con coagulación vascular diseminada. Entre 2 y 22 días fue el rango de la estancia en unidad de cuidado intensivo de estos pacientes. En los registros analizados no hubo ningún caso que falleció por infección o complicaciones asociadas a covid-19.

Tabla 4. Características generales de los pacientes con diagnóstico de MIS-C

Variables	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
Características Generales					
Edad	15 años	5 años	3 meses	16 años	1 mes
Sexo	Masculino	Femenino	Masculino	Masculino	Femenino
Diagnóstico	Film Array™	IgG	Pcr1	Film array™	Pcr1
Días evolución	6	1	0	2	2
IMC	30 (sd 2,3)	17 (sd 1,3)	17 (sd 0,9)	24 (sd 0,9)	13,5 (sd -1,5)
Antecedentes Médicos	no	no	si	no	no
Síntomas Iniciales					
Fiebre	si	si	no	no	si
Síntomas Respiratorios	si	no	no	si	si
Síntomas Gastrointestinales	si	si	no	si	si
Síntomas Neurológicos	no	no	no	si	no
Hallazgos de Laboratorio					
Linfocitos	1700	900	500	700	1400
Proteína C Reactiva	24	35	11	14	0.6
LDH	1113	255	538	176	399
Dímero D	1437	7650	5000	261	794
Troponina I	61	44	54	19	20
Imágenes					
Radiografía Tórax	C	C - VE - AT - EPB - EF	C - EF	AT	AT
Tomografía Tórax	no	AT-EF	no	Focal	no
Ecocardiograma	no	HTP	HTP	HTP	no
Complicaciones					
Respiratoria con IOT	si	no (cnaf)	si	si	no
Hemodinámica	si	si	si	si	no
Renal	si	si	no	si	no
Neurológico	no	si	no	si	no
Coagulación Intravascular	si	no	no	no	no
Evidencia de Coinfección	S. epidermidis	no	E. faecalis	Herpes virus 6	no
Tratamiento					
Antibiótico	si	si	si	si	si
Tratamiento Específico	corticoide	corticoide, Ig, anticoagulación	corticoide	corticoide, Ig, anticoagulación	corticoide
Días en Cuidado Intensivo	13	5	22	22	2
Condición Final	vivo	vivo	vivo	vivo	vivo

C= consolidación, VE= vidrio esmerilado, AT= atelectasias, EPB= engrosamiento peribronquial, EF= efusión pleural, HTP= Hipertensión pulmonar, cnaf= cánula de alto flujo, IOT= Requerimiento de intubación orotraqueal, IG= Inmunoglobulina

Discusión

Después de más de dos años de haberse declarado la pandemia por SARS-CoV-2 el conocimiento de la enfermedad continúa construyéndose día a día. En la población pediátrica ha mostrado tener menores tasas de mortalidad y severidad respecto a los adultos¹⁶. Los hallazgos de nuestro estudio son similares a los encontrados en la literatura mundial con relación a la afectación por edad, con mayor frecuencia de la enfermedad en escolares¹⁶. El promedio de edad de los participantes fue de 7 años, sin evidencia de diferencias significativas en cuanto a sexo. Se encontró un alto porcentaje de pacientes con manifestaciones leves (80.08%) y al igual que en muchos estudios no se reportaron fallecimientos secundarios a la enfermedad¹⁶.

Al igual que los datos reportados por la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá¹⁷ la localidad de Kennedy se encuentra entre las localidades con mayor reporte de casos (13.3%). Sin embargo, por la localización del centro que aportó los datos, también hay un número significativo de casos procedentes de la localidad de Chapinero. El alto porcentaje de pacientes atendidos por el servicio contributivo, se relaciona principalmente con la contratación administrativa de la institución de donde se obtuvieron los registros.

Para Irfan O. et al¹⁶ al igual que en la mayoría de las publicaciones, se encontró como síntoma predominante la fiebre (63.3%) y la tos (33.7%). Nuestro estudio mostró valores cercanos a la literatura (50% fiebre y 33% tos). Como otros síntomas frecuentes se identificó que la cefalea estuvo cerca

del 20%, dato mayor a lo informado en otras series (4.3%)¹⁶. Irfan reportó el síntoma de diarrea en un 19.6%, similar a nuestro informe, pero llama la atención el alto porcentaje de pacientes con síntomas gastrointestinales agrupados (50.9%) que fue mayor al reporte de síntomas respiratorios (43.9%). Se encontró un gran porcentaje de niños asintomáticos confirmados con COVID-19 (31%), en quienes se sospechó la enfermedad por ser contactos estrechos de casos confirmados. En la literatura el reporte de estos casos es cerca del 13.1%^{16,20}. Esta situación se observó en su mayoría en niños atendidos por tele consulta (Servicio de asesoría y notificación telefónica de la institución denominada "Línea Respira") como seguimiento de contactos estrechos de casos positivos del personal vinculado del hospital.

En esta serie de casos llamó la atención que se encontró un mayor requerimiento de tratamiento hospitalario (32.4%) en comparación con lo reportado en la literatura local y mundial^{17,18}. Este hecho podría relacionarse con la complejidad de los pacientes atendidos en el centro donde se realizó el estudio, pero concuerda con datos de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC), en los que se menciona que la población hispana y latinoamericana parece tener mayor frecuencia de hospitalización respecto a otros grupos en consecuencia de la infección por COVID-19¹⁶. El estudio muestra un porcentaje de 23.5% de ingreso a unidad de cuidado intensivo entre los pacientes hospitalizados frente a un 26% informado en la literatura consultada¹⁶. Sin embargo, como muchos aspectos entorno a la infección por SARS-CoV-2 la modificación de las condiciones conforme avanza la pandemia han producido variaciones en los datos publicados a la fecha. Dado que se han levantado restricciones para aforos en unidades educativas y en nuestro país ya se inició la vacunación para pacientes menores de edad, estas condiciones podrían cambiar las estadísticas pediátricas en los siguientes meses.

En un informe elaborado por Sun D. et al¹² sobre las características de ocho niños con infección COVID-19, dos niños que permanecieron gravemente enfermos tenían comorbilidades preexistentes (Leucemia linfoblástica aguda y estrechez del saco lagrimal). Cinco niños no tenían ninguna comorbilidad y se recuperaron de su enfermedad grave. En el presente estudio se encontró que el 31.2% de los pacientes presentó algún antecedente de importancia frente al porcentaje de 27.1% que se encuentra en la literatura¹⁶. Esta diferencia puede relacionarse con el hecho de que el estudio se realizó en un centro de referencia nacional, que atiende población general y pacientes de alta complejidad.

Existen revisiones sistemáticas en la población pediátrica que no muestran asociación de riesgo significativa entre enfermedades pulmonares crónicas y un mayor riesgo de enfermedad por SARS-CoV-2¹⁹. Por ejemplo, de un grupo de 41 niños confirmados para infección por COVID-19 en Madrid (España), 25 niños (60%) fueron hospitalizados y 4 de ellos requirieron manejo en unidad de cuidados intensivos. De los pacientes

hospitalizados, sólo a un niño se le encontró antecedente de comorbilidad por la presencia de sibilancias recurrentes¹³. Por otro lado, en el informe emitido por los CDC se indica que el 23% de los hospitalizados pediátricos mostró alguna condición subyacente (enfermedad pulmonar crónica, enfermedad cardiovascular, e inmunosupresión¹⁴). En nuestro estudio se encontró un porcentaje de 40.8% de pacientes con antecedente de enfermedades respiratorias (asma y displasia broncopulmonar) en comparación a la literatura que reporta 12.5%¹⁶. Los antecedentes respiratorios son un factor de riesgo conocido para padecer infección respiratoria en pediatría, pero faltan estudios adicionales que den mayor fuerza a esta hipótesis en el caso de infección por COVID-19.

Pese a la presencia de algoritmos de atención nacionales, en general en la literatura no son completamente claros los criterios para la toma de laboratorios complementarios en la población infantil. La información con los resultados obtenidos en este estudio en lo relacionado a paraclínicos no pareció mostrar marcadores predictores de severidad o mortalidad contundentes. Llamó la atención entre los pacientes hospitalizados la tendencia a leucopenia, elevación de LDH y de Dímero D. De acuerdo con lo referido por la Unidad de Evidencia y Deliberación para la Toma de Decisiones (UNED), en "adultos con infección por SARS-CoV-2 el bajo recuento de linfocitos, valores aumentados de LDH, la elevación de proteína C reactiva y de Dímero D, "se asocian con un riesgo mayor de presentar enfermedad grave y de muerte"²³. No obstante, el tamaño de muestra y diseño de este estudio tan solo pueden sugerir la hipótesis de que estos marcadores podrían tener algún valor predictor para enfermedad severa en pediatría. Al parecer en la atención de pacientes pediátricos con COVID-19, al igual que en muchas otras enfermedades sigue siendo la clínica el factor principal para caracterización de riesgo y toma de decisiones.

La literatura reporta 44.1% de alteraciones radiológicas siendo el vidrio esmerilado el de mayor frecuencia (27.4%)¹⁶. En este estudio solo en el 0.4% se reportó dicho hallazgo, y fue el engrosamiento peri bronco vascular el hallazgo más frecuente (25%), dato que concuerda con un estudio observacional realizado en el departamento de radiología de un hospital universitario en Madrid (España) que encontró ese hallazgo en un 57%²¹. Las diferencias que pueden encontrarse en los reportes radiológicos pueden relacionarse también con cierto grado de subjetividad de la lectura de las imágenes, de las definiciones de cada escuela y del momento de la enfermedad en que se practican estos estudios. Adicionalmente, es importante tener en cuenta que en pediatría no existe ningún patrón específico en la radiografía de tórax que permita establecer el diagnóstico etiológico de la infección dado que puede sobreponerse a hallazgos también encontrados en infecciones por otros virus¹⁶.

Por otra parte, la frecuencia del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (MIS-C, por sus siglas en inglés) considerado como una condición grave relacionada con la infec-

ción por SARS-COV-2 parece ir en aumento relacionándose con un mayor riesgo de disfunción multiorgánica (21). En nuestra cohorte se encontró una mayor frecuencia en la presentación de MIS-C (3.1%) respecto a lo descrito en la literatura (menos del 1%) (16). Sin embargo, esto es concordante con la afirmación de que en Latinoamérica el COVID-19 tiene una presentación más severa con un mayor número de casos de MIS-C en comparación con estudios de China, Europa y Norte América¹⁹.

Está descrito que la mayoría de los niños afectados con MIS-C tiene RT-PCR negativa para COVID-19, con anticuerpos positivos, indicando una infección previa. Se ha postulado como causa del síndrome clínico una respuesta inflamatoria post infecciosa. La Asociación Colombiana de Infectología (ACIN) describe 3 fenotipos de presentación, el más característico es el fenotipo **Clase 1** con compromiso grave multisistémico, con manifestaciones respiratorias de COVID-19 agudo, y similar a enfermedad de Kawasaki. Aunque la presentación del MIS-C es rara afecta principalmente a niños y se asocia frecuentemente con síntomas dermatológicos, mucocutáneos, gastrointestinales y disfunción cardiovascular severa²⁴.

El MIS-C se presenta en niños entre los 6 y 12 años sin aparentes comorbilidades. El 63 % tiene compromiso cardiovascular con necesidad de soporte inotrópico y una minoría presentan tos (31 %). A pesar de lo raro de este síndrome, este se asocia a espectros de enfermedad severa y mayor mortalidad. Dentro del diagnóstico diferencial de MIS-C se encuentran otros síndromes hiper inflamatorios como Kawasaki y choque tóxico. Generalmente son tratados con Inmunoglobulina, glucocorticoides y vasopresores.²⁵ Nuestros pacientes diagnosticados con MIS-C mostraron variedad de hallazgos en el examen físico (deshidratación, dificultad respiratoria, lesiones en piel, alteración neurológica como bradipsiquia y desorientación, y petequias en paladar duro). Llamó la atención de 5 casos con MIS-C, 3 de ellos tuvieron compromiso renal que no se reporta como un hallazgo frecuente en la literatura.

Pese a tratarse de una infección de origen viral, la incertidumbre respecto a su presentación y la presencia de coinfecciones ha llevado al uso de tratamiento antibiótico reportado en 32.2% en la literatura¹⁶ y 14% en nuestra población, lo que podría hablar de la eficacia de estrategias de uso racional de antibioticoterapia y la adherencia a las rutas COVID-19 establecidas por la institución²¹.

El presente estudio contribuye a un mejor entendimiento del comportamiento de la enfermedad en nuestra población y abre las puertas para nuevos análisis frente a diversas sintomatologías, grado de severidad y marcadores pronósticos de la enfermedad por SARS-CoV-2. Adicionalmente, nuestros resultados concuerdan con la teoría de una presentación diferente en nuestra región y la importancia de continuar un diagnóstico oportuno de la enfermedad y de las complicaciones de esta.

Tiene como limitación el sesgo de selección asociado a las modificaciones en la definición de caso de una enfermedad nueva. Así como también la no representatividad de la población general debido a la complejidad de atención ofrecida por el centro hospitalario. El informe actual corresponde al análisis de la fase inicial de un estudio mayor que va en curso. En una etapa posterior se definirán la presencia de los cambios encontrados en la literatura mundial conforme avanza la pandemia y el reporte de nuevas variantes infecciosas del agente etiológico. Son necesarios análisis posteriores para confirmar la mayor frecuencia de MIS-C y otras complicaciones asociadas a la infección por este virus en nuestra población pediátrica.

En conclusión, la infección por COVID-19 produce en su mayoría un espectro de enfermedad leve en la población pediátrica. Este estudio sugiere que podrían ser mayores los pacientes pediátricos que debutan con síntomas gastrointestinales que respiratorios, y que la frecuencia de complicaciones renales debe ser tenida en cuenta en los pacientes en quienes se sospecha el síndrome inflamatorio sistémico asociado al COVID-19. El porcentaje de hospitalizaciones por esta infección podrían significar un porcentaje importante en la carga de salud pública en nuestro país con relación a los casos complicados por cuadros respiratorios y gastrointestinales, sumados a los picos epidémicos ocasionados por otras infecciones virales y bacterianas que históricamente ocurren en los meses invernales. Son necesarios estudios complementarios para identificar el valor pronóstico de algunos biomarcadores (como el recuento de leucocitos, la deshidrogenasa láctica y el Dímero D) para anticipar desenlaces desfavorables en pacientes menores de 18 años.

Declaraciones éticas

Aprobación Institucional. Este proyecto de investigación fue avalado por el Comité Ético de Investigación de la Pontificia Universidad Javeriana y el Hospital Universitario San Ignacio (Bogotá, Colombia), conforme con las pautas éticas internacionales desarrolladas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Declaración de Helsinki. Además, de acuerdo con el artículo 11 de la resolución 8430 de 1993, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud en el territorio colombiano esta investigación fue considerada sin riesgo.

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para la elaboración de este proyecto, no se realizaron experimentos con humanos o animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de la institución de origen de los pacientes sobre la publicación de datos, en el documento no aparecen datos que permitan identificarlos

Financiación. La financiación correspondiente al tiempo laboral dedicado por los investigadores al proyecto fue autorizado por las instituciones mencionadas y no recibieron aportes económicos de ninguna otra fuente

Contribución de autores. Conceptualización y recolección de datos. Metodología. Análisis de datos. Escritura del borrador. Los autores declararon que cumplen los requisitos de autoría y que están de acuerdo con la presente versión del manuscrito.

Conflictos de interés. Además de los posibles beneficios asociados al reconocimiento por la publicación en consecuencia de la afiliación académica y asistencial de las instituciones a las que se encuentran adscritos, no reportaron otros conflictos de interés.

Agradecimientos

Los autores de este documento expresan su agradecimiento a la Dra Paola Aguilera López por su contribución en la planeación y recolección de datos en este estudio.

Referencias

- Tascón-Hernández JD, Orozco-Muñoz JS, Serrato-Yunda D, Sánchez-Duque JA. Papel y cuidados requeridos por el personal de salud en tiempos de pandemia. *Rev Hisp Cienc Salud.* 2020; 6(3):125-27
- Fineberg V. Ten weeks to crush the curve. *New Engl J Med* 2020; 38/2 (17): e37-3 40.
- Instituto Nacional de Salud. Coronavirus (COVID-19) en Colombia. <https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/Coronavirus.aspx>. 2020.
- World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) - Situation report - 10 - 30 January 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200130-sitrep-10-ncov.pdf?sfvrsn=d0b2e480_2. 2020.
- See KC, et al. COVID-19: Four Paediatric Cases in Malaysia. *Int J Infect Dis* 2020 Apr 15;S1201-9712(20)30181-8. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.049.
- Jeng Mei Jy. COVID-19 in Children: Current Status. *J Chin Med Assoc* 2020 Apr 15. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000323
- Choi SH, et al. Epidemiology and clinical features of coronavirus disease 2019 in children. *Clin Exp Pediatr* [Internet] 2020 [consultado 2021 nov 30]; Vol. 63,(No. 4). Disponible en: <https://www.e-cep.org/>. DOI:<https://doi.org/10.3345/cep.2020.00535>
- Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics.* 2020; doi: 10.1542/peds.2020-0702 9. Tuğba Bedir Demirdağ, Hasan Tezer. Novel Coronavirus Disease (COVID-19) in Children. *Turk J Med Sci* 2020 Apr 18. 10.3906/sag-2004-174
- Dayal D. We Urgently Need Guidelines for Managing COVID-19 in Children With Comorbidities. *Acta Paediatr* [Internet] 2020 [consultado 2021 Nov 30]; Vol. 109(7). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC262043/>. DOI: 10.1111/apa.15304
- Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med* [Internet] 2020 [consultado 2021 Nov 30]; 382(17). Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmc2005073>. DOI: 10.1056/NEJMc2005073.
- Sun D, Li H, Lu XX, Xiao H, Ren J, Zhang FR, et al. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. *World J Pediatr* [Internet] 2020 [consultado 2021 Nov 30]; 251-259. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12519-020-00354-4>. DOI: 10.1007/s12519-020-00354-4.
- Tagarro, A., Epalza, C., Santos, M., Sanz-Santaefemia, F. J., Otheo, E., Moraleda, C., & Calvo, C. (2020). Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatrics*. [Internet] 2020 [consultado 2021 Nov 30]; 175 (3):316-317. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2764394>. DOI:10.1001/jamapediatrics.2020.1346
- Stephanie Bialek, Ryan Gierke, Michelle Hughes, Lucy A. McNamara, Tamara Pilishvili, and Tami Skoff. Coronavirus Disease 2019 in Children — United States, February 12–April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* [Internet] 2020 [consultado 2020 Nov 20];69:422–426. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7147903/> DOI:10.15585/mmwr.mm6914e4
- Saavedra-Trujillo, C. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19. *Infectio.* 2021; 25 (4):p127-170 DOI: <http://dx.doi.org/10.22354/in.v25i4.976>
- Clinical characteristics, treatment, and outcomes of paediatric COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Irfan O, Muttalib F, Tang K, et al. *Arch Dis Child* 2021;106:440–448.
- Children and COVID-19: State-level data report [Internet]. Aap.org; 31 de marzo de 2022 [consultado 2021 Nov 30]. Disponible en: <https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report/>
- COVID -19 en Colombia. [Internet]. Ins.gov.co; 31 de marzo de 2022 [consultado 2021 Nov 20] Disponible en: [http://\(https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/Coronavirus.aspx](http://(https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/Coronavirus.aspx)
- Comité/Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la AEP y AEPap, COVID-19 en Pediatría: valoración crítica de la evidencia [Internet] aepap.org; 31 de marzo de 2021 [consultado 2021 Nov 30] Disponible en: <https://www.aepap.org/grupos/grupo-de-pediatria-basada-en-la-evidencia/biblioteca/covid-19-en-pediatria-valoracion-critica-de-la-evidencia>
- E. Aguirre Pascual, D. Coca Robinot, C. Gallego Herrero, M. Navallas Irujo, M. Rasero Ponferrada, M. Pont Vilalta. Radiografía de tórax pediátrica en la era COVID. *Radiología,* 2021, vol. 63, no 2, p. 106-114. ScienceDirect. [Internet] 2021 [consultada 2021 Nov 30]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0033833820301818> DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rx.2020.11.008>
- Fernández-Sarmiento J, et al. Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): a narrative review and the viewpoint of the Latin American Society of Pediatric Intensive Care (SLACIP) Sepsis Committee. *BMJ Paediatrics Open* 2021;5:e000894. doi:10.1136/bmjpo-2020-000894
- Anexo : rutas covid Hospital Universitario San Ignacio, consultar Fuente de ALMERA. <https://www.husi.org.co/inicio>
- Universidad de Antioquia. Facultad de Medicina. Unidad de Evidencia y Deliberación para la Toma de Decisiones (UNED). Clinical factors for the prognosis of severe illness and death in patients with COVID-19. Colombia. 06/04/2020. P.1-22.
- E.M. Dufort, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State. *N Engl J Med,* 383 (4) (2020), p. 347-358
- Radia T, Williams N, Agrawal P, et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev.* 2021; p 38:51-57. DOI: 10.1016/j.prrv.2020.08.001.

HIV infection as a risk factor for COVID 19: A systematic review and meta-analysis

Silvia Juliana Vásquez-Lozano¹, Alberto Díaz^{2,*}

Resumen

Hay muchas preguntas sobre el comportamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en personas que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana (PVVIH). No está claro si tienen un mayor riesgo de complicaciones o una mayor mortalidad que la población general. Se comparó el riesgo de infección por síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), riesgo de síntomas graves por COVID-19 y riesgo de mortalidad por COVID-19 de PVVIH con personas sin virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Se realizaron búsquedas en EMBASE, PubMed, Scopus, Cochrane Library, Web of Science, LILACS y SCIELO desde enero de 2020 hasta marzo de 2021. Se eligieron 22 estudios de cohortes/casos y controles. Se utilizó Software Review Manager 5.4 para el metanálisis. Se identificó un mayor riesgo de mortalidad (2,07) debido a la COVID-19 entre las personas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en comparación con las personas sin VIH. La infección por VIH es un factor de riesgo para COVID-19; debe administrarse especialmente a pacientes con carga viral alta, conteo bajo de CD4 y que actualmente no estén recibiendo terapia antiviral (TAR).

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, VIH, PVVIH, TAR

La infección por VIH como factor de riesgo para el COVID 19: Una revisión sistemática y metaanálisis

Abstract

There are many questions about the behavior of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in people living with human Immunodeficiency virus (PLHIV). It is not clear whether they have a higher risk of complications or higher mortality than the general population. The risk of infection of Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), risk of severe symptoms by COVID-19, and risk of mortality by COVID-19 of PLHIV were compared with people without human immunodeficiency virus (HIV). EMBASE, PubMed, Scopus, Cochrane Library, Web of Science, LILACS and SCIELO were searched from January 2020 to March 2021. 22 cohort / case-control studies were chosen. Software Review Manager 5.4 was used for the meta-analysis. An increased risk of mortality (2.07) due to COVID-19 was identified among people with human immunodeficiency virus (HIV) compared to people without HIV. HIV infection is a risk factor for COVID-19; it should be given special to patients with high viral load, low count CD4 and who are not currently receiving antiviral therapy (ART).

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, HIV, PLHIV, ART

Introduction

SARS-CoV-2 infection can be asymptomatic or with mild symptoms, and around 15 to 20% can develop severe coronavirus disease 2019 (COVID-19), presenting hypoxemia, acute respiratory distress syndrome, multiple organ failure or death. The main risk factors for developing severe COVID-19 among the general population include advanced age, hypertension, diabetes, chronic kidney disease, chronic lung disease, and obesity¹.

The pandemic has a dramatic health course and this includes the approximately 38 million people living with HIV (PLHIV) in the world. Regardless of the impact of COVID-19 on access to

health services, HIV infection can also increase susceptibility to SARS-CoV-2 infection, however, the available evidence on the influence of HIV on COVID-19 is insufficient and inconsistent². On the one hand, studies have reported that immune dysfunction due to HIV infection could impose an additional risk of SARS-CoV-2 infection and increase its severity while on the other hand, other studies have mentioned that it could reduce the unwanted immune response, which usually complicates COVID-19 treatment². A higher prevalence of comorbidities has also been observed among PLHIV, which may predispose to unfavorable COVID-19 results. Some antiretroviral drugs have been studied as possible treatments for COVID-19, but so far there is not enough evidence to recommend them systemically in the treatment of this disease¹.

1 Sanitas, Bucaramanga, Colombia <https://orcid.org/0000-0001-5751-588X>

2 Diagnostic Center for Infectious Diseases-CDI, Bucaramanga, Colombia HIV Unit, Puerta de Hierro University Hospital Majadahonda, Madrid, España <https://orcid.org/0000-0003-0222-967X>

* Autor para correspondencia:
Correo electrónico: Alberto.Diaz@campusesther.org

Recibido: 07/03/2022; Aceptado: 27/08/2022

Cómo citar este artículo: S.J. Vásquez Lozano, *et al.* HIV infection as a risk factor for COVID 19: A systematic review and meta-analysis. *Infectio* 2023; 27(1): 15-22

To contribute to the knowledge, it is necessary to summarize and elucidate whether PLHIV have a higher risk of infection by SARS-CoV-2 and if they have a worse clinical outcome than people without HIV.

The main objective of this systematic review and meta-analysis was to compare the risk of SARS-CoV-2 infection, risk of severe symptoms due to COVID-19, and risk of mortality due to COVID-19 of PLHIV with people without HIV, according to the published studies.

Methodology

Information sources

We conducted this Study⁶⁶ according to Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (Supplementary Table S1)⁶⁷. EMBASE, PubMed, Scopus, Cochrane Library, Web of Science, LILACS and SCIELO were searched from January 1, 2020 to March 31, 2021. In addition, we searched using the Google Scholar and Medrxiv servers to identify preprints or associated publications. In addition, a hand search of the reference lists of included studies, reviews or other relevant documents was performed. Studies that reported on susceptibility and death from COVID-19 in people with and without HIV infection were included in the search and analysis. The search was not limited to study design or country of publication in order to provide a complete picture. Articles published in English were adequately translated and included or excluded during the selection process.

The primary outcome was susceptibility to SARS-CoV-2 among people living with HIV (PLHIV) compared to the HIV negative population. The secondary outcome was the mortality risk of COVID-19 patients with HIV compared to COVID-19 patients without HIV.

Search strategy

The combination of predefined terms determined by Medical Subject Headings (MeSH) related to HIV / AIDS ("HIV", "human immunodeficiency virus", "Human immunodeficiency virus", "AIDS", "AIDS", "acquired immunodeficiency syndrome was used. ") And COVID-19 ("COVID-19", "SARS-CoV 2", "2019-nCoV", "nCoV", "novel coronavirus").

Selection of studies

We search studies with the following inclusion criteria:

1. Articles that mention the clinical behavior and outcome of the coinfection between HIV and SARS-CoV 2.
2. Original studies reported in the language of English and Spanish
3. Studies published between January 2020 to March 2021.

The studies for meta-analysis were selected according to the following criteria based on participants, condition or outcome (s) of interest, study design, and context:

1. Participants (population): we included studies involving people with and without HIV who were tested for

SARSCoV-2, regardless of age, country or antiretroviral treatment.

2. Condition or outcome (s) of interest: the primary outcome was susceptibility to SARS-CoV-2 among PLHIV compared to their HIV-negative counterparts. The secondary outcome was COVID-19 mortality risk for PPV compared to COVID-19 patients without HIV.
3. Study design and context: the studies eligible for analysis were randomized controlled trials, observational cohorts (prospective or retrospective), and case-control studies. We exclude case reports. Inclusion criteria included articles that reported the risk ratio (RR) of COVID-19 infection and severity in PPV people compared to people without HIV, or if a study provided enough information to calculate the RR of admission. In the intensive care unit (ICU), mechanical ventilation and death from COVID-19 among PLHIV compared to HIV-negative patients with COVID-19, studies of Systematic Reviews and Meta-analyses related to the research were also included¹⁻¹².

We excluded studies with the following criteria:

1. Studies that focused on pathophysiology, genetics, and molecular perspective that did not mention clinical behavior.
2. Reports such as editorials, letter to the editor, comments or consensus
3. Studies that did not contain primary data
4. Literature published in a language other than English and Spanish.

Data extraction

Two investigators individually screened all titles and abstracts according to the inclusion criteria. Articles were coded as "yes" or "no" for inclusion or exclusion. If both reviewers coded an article as 'yes' it was included for the full text review, if both reviewers coded 'no' it was removed from the subsequent selection process.

During the search, a total of 14,848 articles were identified from the databases EMBASE, PubMed, Scopus, Cochrane Library, Web of Science, LILACS, SCIELO; After considering the inclusion and exclusion criteria, eliminating duplicates, articles were examined by title and abstracts, finally a total of 59 articles were identified: 12 from systematic review and meta-analysis¹⁻¹², 48 cohort / case studies- control¹³⁻⁶¹ (Figure 1).

The following information was extracted: year of publication, sample size, PLHIV characteristics, COVID-19 rates in HIV positive and negative individuals, COVID-19 severity rates, COVID-19 mortality rates, average age, Last CD4 count \leq 200, viral suppression, antiretroviral treatment, comorbidities.

For the meta-analysis, 22 cohort / case control studies were included, Software Review Manager 5.4 was used and the respective Forest Diagrams were constructed with their statistical parameters.

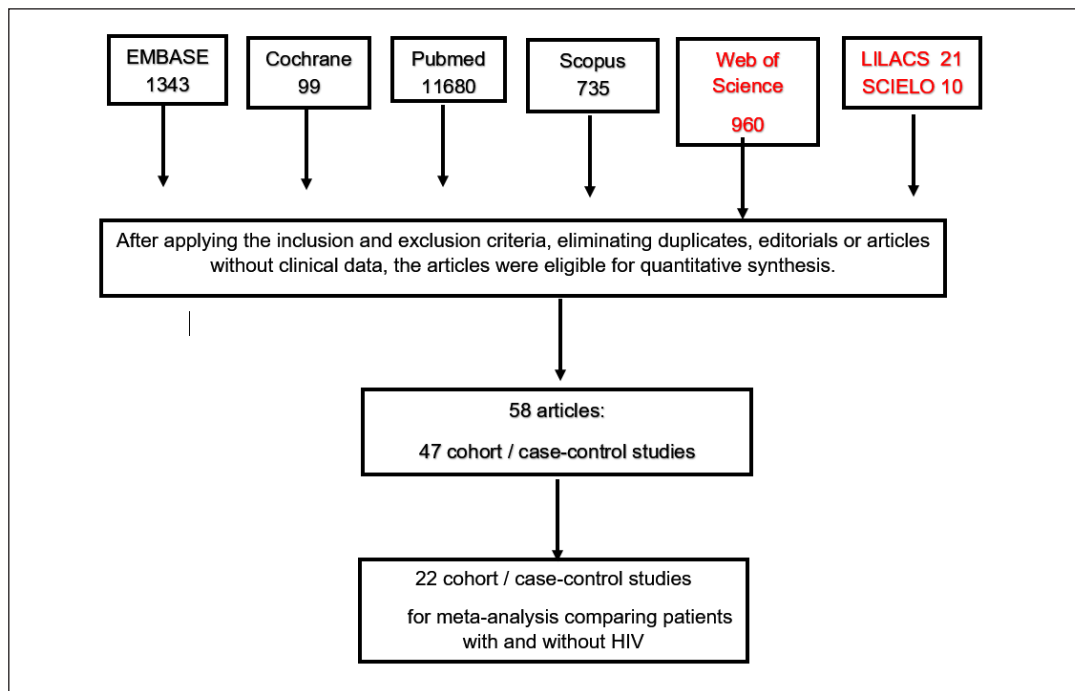


Figure 1. Literature search

Results

Risk of SARS-CoV-2 infection, severe COVID-19 symptoms and mortality among PLHIV and people without HIV⁶⁶.

Figures 2,3,4,5 show the data and graphs of the Forest Diagram for:

- Risk ratio of infection by SARS-CoV-2 comparing patients with and without HIV
- Risk ratio for severe symptoms due to COVID-19 comparing patients with and without HIV
- Mortality risk ratio for COVID-19 comparing patients with and without HIV
- Mortality risk ratio (Adjusted) for COVID-19 comparing patients with and without HIV
- Statistical significance was based on a P value of less than 0.05.

There was an increased risk of SARS-CoV-2 infection among PLHIV compared to HIV-uninfected people, the RR was 1.17 (95% CI, 1.15-1.20, $n = 7$, $I^2 = 0\%$). The risk of severe symptoms from COVID-19 was comparable between HIV-infected and HIV-uninfected individuals, with a RR = 0.98 (95% CI, 0.67-1.44, $n = 9$, $I^2 = 66\%$). To further evaluate the role of immune dysfunction in causing severe COVID-19, the risk rate of severe COVID-19 for patients with impaired immunity ($CD4 < 350$ cells / mm^3) can be compared⁷³ and found a higher risk in these patients, this difference is even more significant among people with a $CD4$ count below 200 cells / mm^3 ⁷⁴.

The mortality risk ratio among HIV-SARS-CoV-2 patients compared to HIV-uninfected COVID-19 patients was RR = 1.02 (95% CI, 0.83-1.26, $n = 17$, $I^2 = 78$), but the difference

was not statistically significant. As the included studies also reported adjusted RR for other covariates such as age, sex and comorbidities, the results were synthesized separately and adjusted for the other covariates. A statistically significant increase in the risk of mortality was found for patients coinfecting by HIV-SARS-CoV-2, the adjusted RR was 2.07 (95% CI, 1.73-2.47, $n = 3$, $I^2 = 0\%$) (Figure 5, Table 1).

A high Which2 whichs observed for most results, which means that there is statistical variability between the studies that are combined; It can come from many sources (more numerous in observational studies than in experimental designs): characteristics of the study population (for example, the underlying risk of the effect or different subgroups of high or low risk), variations in the design of the study (type of design, selection methods, sources of information, way of gathering information), different statistical methods and different adjustment schemes for confounding factors. The quality assessment of the studies was carried out using the NOS Assessment Scale, 22 studies included in the meta-analysis were evaluated (Table 2), 18 studies (82%) were classified as good quality and 4 studies (18%) of regular quality.

Discussion

Considering only hospitalized patients, Geretti et al (21) compared 122 HIV / COVID-19 coinfecting patients with 47,470 HIV negative controls in a large UK-based study (the ISARIC WHO CCP study). The PLHIV were relatively younger with fewer comorbidities than the HIV-negative cohort. Although the cumulative crude mortality at 28 days was similar between PLHIV and HIV-negative patients (26.7% vs 32.1%, $p = 0.16$), after adjusting for age, PLHIV had a rate of 47% higher mortality.

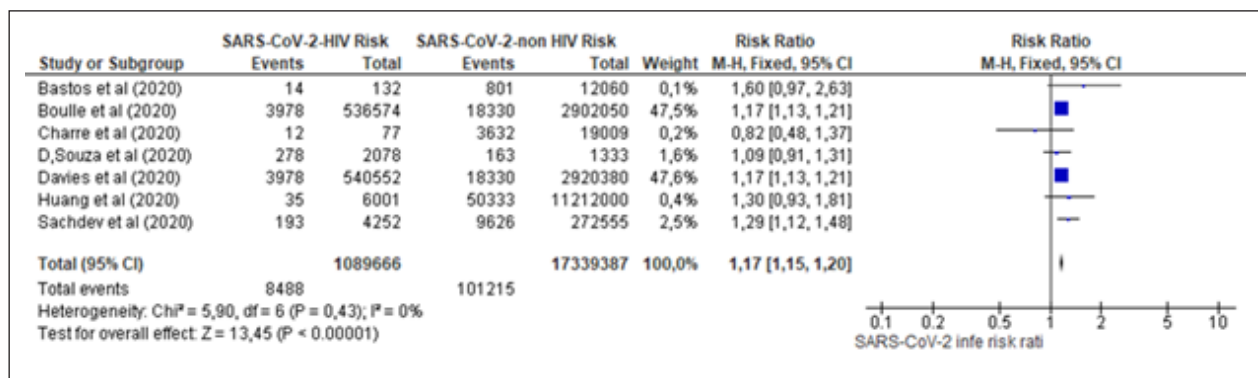


Figure 2. Forest diagram for the risk rate of infection by SARS-CoV-2 comparing patients with and without HIV.

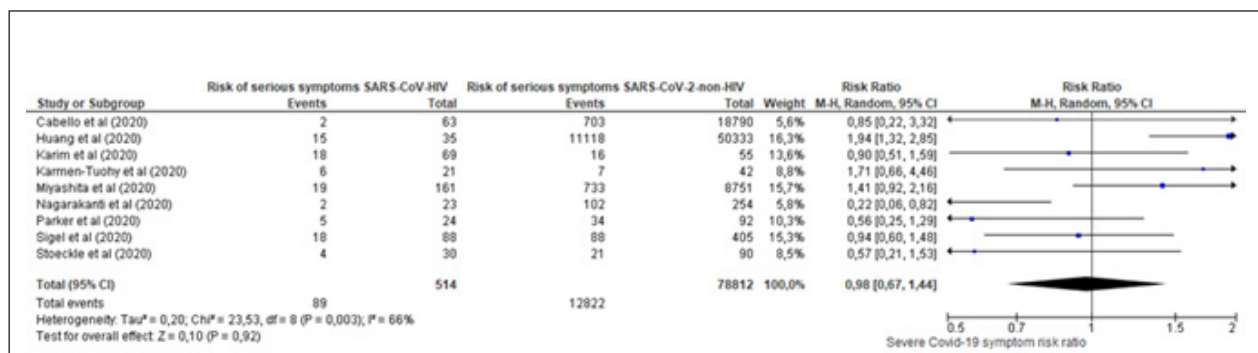


Figure 3. Forest diagram for the risk rate for severe symptoms due to SARS-CoV-2 comparing patients with and without HIV.

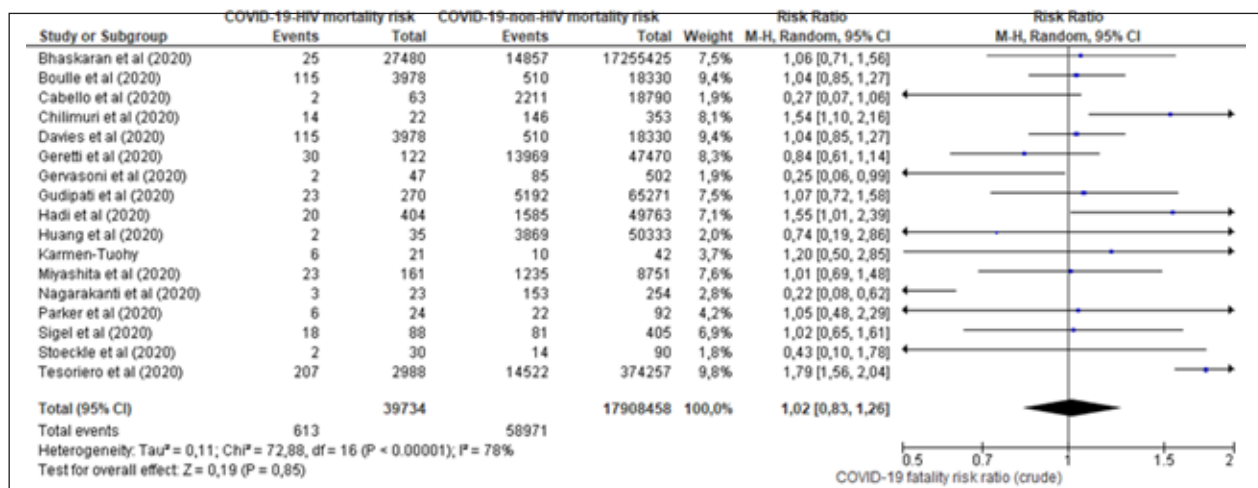


Figure 4. Forest diagram for the SARS-CoV-2 mortality risk rate comparing patients with and without HIV.

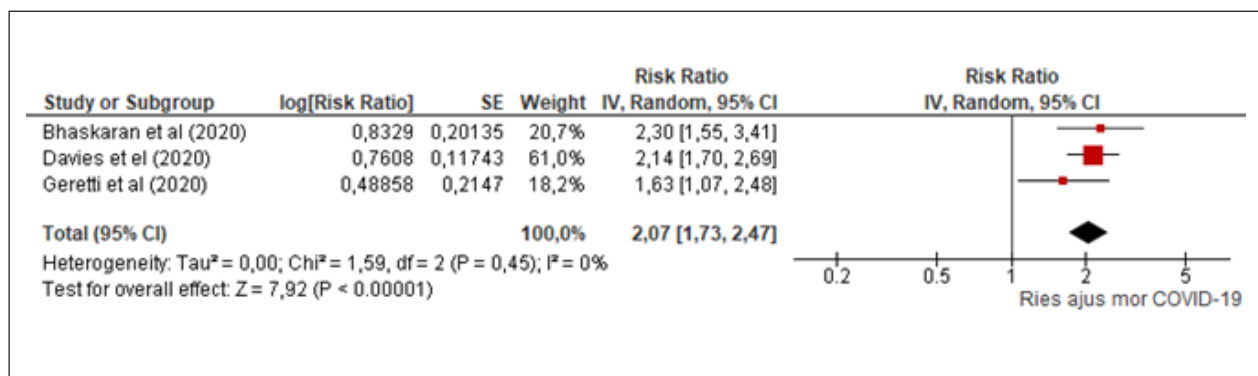


Figure 5. Forest diagram for the mortality risk rate (Adjusted) for COVID-19 comparing patients with and without HIV.

Table 1. COVID-19 Risk Ratio among HIV-positive and HIV-negative patients, taken from the Forest Diagrams.

	Risk Ratio	95% Confidence interval	Heterogeneity test, I ²	Heterogeneity test, P value	Number of studies
COVID-19 infection	1.17	1.15-1.20	0%	0.43	7
Severe symptoms due to COVID-19	0.98	0.67-1.44	66%	0.003	9
Mortality from COVID-19 (Crude)	1.02	0.83-1.26	78%	<0,00001	17
Mortality from COVID-19 (Adjusted)	2.07	1.73-2.47	0%	0.45	3

After adjusting for other variables (gender, ethnicity, age, baseline date, indeterminate / probable acquisition of COVID-19, 10 comorbidities, hypoxia / receiving oxygen at presentation), HIV was associated with a 69% higher mortality.

A much larger and more recent population study in New York State, Tesoreiro et al¹⁸, collected information on COVID diagnoses from across the state (more than 19 million people), so it should not be Biased by the need for hospitalization, the risk of mortality once patients were hospitalized was similar to that of HIV-uninfected people, but taking into account the increased rates of diagnosis and admission, the standardized mortality rate for PLHIV was higher than that of the general population (1.23, 95% CI 1.13-1.48).

This study identified an increased risk of mortality due to COVID-19 among PLHIV compared to HIV-negative people, after possible confounding factors; also identified an increased risk of SARS-CoV-2 infection among PLHIV compared to HIV-uninfected individuals, revealing the vulnerability of PLHIV to SARS-CoV-2 infection during this pandemic. This could be explained by the destruction of T cells in the lung. Similarly in other tissues, CD4 + T cells were reduced in number in the lung among PLHIV⁶². The presence of HIV in lung tissue also causes an intense infiltration of HIV-specific CD8 + T cells, which induces lymphocytic alveolitis^{63,64}.

According to the study by Lee K W et al, the most common symptom in PLHIV coinfecting with COVID-19 was fever (71.1%), followed by dry cough (66.3%) and dyspnea (46%). The most common comorbidity among all PLHIV with COVID-19 was hypertension (23.9%) followed by diabetes (12.2%)⁶⁵.

The present study has several limitations. First, the impact of potential confounders, such as information on HIV treatment and patient comorbidities related to COVID-19 treatment outcomes, must be carefully assessed when estimating relevant COVID-19 outcomes and comparing them. With other populations. This indicates the convenience of conducting more observational studies with more representative samples and higher qualities. Second, studies with adjusted results only came from the UK and South Africa. Studies of more diverse geographic regions are needed. Third, it is observed that the population included for the analysis tended

to lean towards patients with good HIV control status. This limits the extension of the findings to the population whose HIV infection was not well controlled.

The added value of this study is that the risk of SARS-CoV-2 infection, severe COVID-19 symptoms and COVID-19 mortality among PLHIV compared to HIV-uninfected people were evaluated. Considering the increased risk of mortality due to COVID-19 among people living with human immunodeficiency virus compared to people without HIV, it is necessary that country governments, health care providers and local communities work together to intensify preventive measures against COVID-19 and treatment among people infected with HIV. In the meantime, there is a need to maintain HIV care during the COVID-19 pandemic such as HIV testing services, secured ART supplies, and timely connection to HIV treatment if infected.

In conclusion, HIV infection is a risk factor for COVID-19 and it is important that local health systems pay attention and deploy sufficient health resources to protect PLHIV from COVID-19.

Special attention should be paid to PLHIV with a high HIV viral load, low CD4 count, and who are not currently receiving ART.

Acknowledgements

This is the final work of the Master on HIV infection of the Ministry of Health and the Rey Juan Carlos University of Madrid Spain, ESTHER Project, 2021

Ethical considerations

Protection of persons and animals. The authors declare that no experiments on humans or animals were performed in this article. The authors declare that the data were handled ethically and confidentially according to constitutional and legal norms on personal data protection.

Funding. Authors.

Author contributions statement. The authors of this work participated with equal contribution regarding conceptualization, methodology, research, results, discussion, writing and preparation of the original work; each author has approved the version submitted for publication.

Table 2. The quality assessment of the included studies based on the Newcastle-Ottawa Scale (NOS)*

Study	Selection				Comparability			Outcome			
	Representativeness of the exposed cohort	Selection of the non-exposed cohort	Ascertainment of exposure	Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	Study controls for HIV exposure	Study controls for COVID-19 exposure	Assessment of outcome	Was follow-up long enough for outcomes to occur	Adequacy of follow up of cohorts	Overall score	Study Quality
Davies et al (2020)	*	*	*	*	*	*	*	*	*	9	Good
Huang et al (2020)	*		*	*	*	*	*	*	*	8	Good
Charre et al (2020)			*	*	*	*	*	*	*	7	Good
Geretti et al (2020)		*	*	*	*	*	*	*	*	8	Good
Bhaskaran et al (2020)	*	*	*	*	*	*	*	*	*	9	Good
Sigel et al (2020)		*	*	*	*	*	*	*	*	8	Good
Karmen-Tuohy et al (2020)		*		*	*	*	*	*	*	7	Good
Gervasoni et al (2020)		*	*	*	*		*	*	*	7	Good
Tesoriero et al (2020)	*		*	*	*	*	*	*	*	8	Good
Gudipati et al (2020)			*	*	*	*	*		*	6	Fair
Sachdev et al (2020)	*		*		*	*	*		*	6	Fair
Chilimuri et al (2020)		*	*	*	*	*	*	*	*	8	Good
Miyashita et al (2020)	*			*	*	*	*	*	*	7	Good
Bouille et al (2020)	*		*	*	*	*	*	*	*	8	Good
Nagarakanti et al (2020)			*	*	*	*	*		*	6	Fair
Karim et al (2020)	*		*	*	*	*	*	*	*	8	Good
Hadi et al (2020)	*		*	*	*	*	*	*	*	8	Good
Parker et al (2020)	*		*	*	*	*	*	*	*	8	Good
Bastos et al (2020)			*	*			*	*	*	5	Fair
Stoeckle et al (2020)		*	*	*	*	*	*	*	*	8	Good
Cabello et al (2020)	*	*	*	*	*	*	*	*	*	9	Good
DSouza et al (2020)	*	*	*	*	*	*	*	*	*	8	Good

*The NOS rating was converted according to the Agency for Healthcare Research and Quality – AHRQ – standards (Good quality: Score 7-9, Fair quality: Score 4-6, Poor quality: Score 0-3)

Conflict of interests. The authors declare that they have no conflict of interest.

Referencias

- Mellor MM, Bast AC, Jones AC, et al. Risk of adverse COVID-19 outcomes for people living with HIV: a rapid review and meta-analysis. Medical Sciences Division, University of Oxford, Oxford, UK, 2020,1-0 DOI:https://DOI.org/10.1101/2020.09.22.20199661.
- Cooper TJ, Woodward BL, Alom S and Harky A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outcomes in HIV/AIDS patients: a systematic review. HIV Medicine (2020), 21, 567-77. DOI: 10.1111/hiv.12911,
- Wang Y, Xie Y, Nie J, Marly G, Tang W. The Interaction between HIV Infection and COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3716873> or <http://dx.DOI.org/10.2139/ssrn.3716873>, 1,19.
- Harlyanto T, Kurniawan A. Human immunodeficiency virus and mortality from coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis, Southern African Journal of HIV Medicine, April 2021. ISSN: (Online) 2078-6751, (Print), 1-7. DOI: 10.4102/sajhivmed.v22i1.1220,.
- Ssentongo P, Heilbrunn ES, Ssentongo AE, Avani S et al. Epidemiology and