

Espectro clínico de COVID-19, enfermedad en el paciente pediátrico

Clinical spectrum of COVID-19 in the pediatric patient

Martha Patricia Márquez-Aguirre,¹ Alfredo Gutiérrez-Hernández,² Sandra Luz Lizárraga-López,² Cleotilde Mireya Muñoz-Ramírez,² Sandra Tania Ventura-Gómez,² Patricia María del Socorro Zárate-Castañón,² Luis Adrián González-Mercado,³ Alexis Amado López-Alamilla,³ Ricardo Palma-Pérez,³ Adolfo Reyes-Hernández³

Resumen

El primer caso de infección humana por SARS-CoV2 se registró en Wuhan, China, en noviembre de 2019; a partir de entonces ha tenido una diseminación mundial y está afectando a seres humanos de todas las edades. La pandemia por COVID-19, causada por SARS-CoV-2, desencadenó una catástrofe en todos los sistemas de salud. Mucho hay aún por entender como clínicos, epidemiólogos e investigadores que hemos estado trabajando en describir y caracterizar el proceso de la enfermedad mientras estamos atendiendo a los pacientes en las trincheras.

El propósito de este artículo de revisión es conocer los datos clínicos generados en los últimos cuatro meses en relación con el comportamiento de COVID-19 y describir las manifestaciones de la enfermedad en la población pediátrica.

PALABRAS CLAVE: COVID-19; SARS-CoV2; Coronavirus; población pediátrica; síndrome respiratorio agudo severo; pandemias; médicos.

Abstract

The first case of human infection with SARS-CoV-2 was in Wuhan China in November 2019 and from that moment has had a spread in all the world affecting people of any age. The COVID-19 pandemic caused by SARS-CoV-2 has represented a catastrophe in the health systems of the world. Much remains to be understood like physicians, epidemiologists, researches have been seeing patients in the trenches.

The purpose of this review article is to know the clinical data generated in the last four months in relation to the behavior of COVID-19, as well as to describe the manifestations of the disease in the pediatric population.

KEYWORDS: COVID-19, SARS-CoV2, Coronavirus; Pediatric Population; Severe Acute Respiratory Syndrome; Pandemics; Physicians.

¹ Jefa del Departamento de Terapia Intensiva Pediátrica.

² Adscrito al Departamento de Terapia Intensiva Pediátrica.

³ Residente de Terapia Intensiva Pediátrica.

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Recibido: 26 de mayo 2020

Aceptado: 29 de mayo 2020

Correspondencia

Martha Patricia Márquez Aguirre
marquezmp2901@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Márquez-Aguirre MP, Gutiérrez-Hernández A, Lizárraga-López SL, Muñoz-Ramírez CM, Ventura-Gómez ST, Zárate-Castañón PMS, et al. Espectro clínico de COVID-19, enfermedad en el paciente pediátrico. Acta Pediatr Mex 2020; 41 (Supl 1):S64-S71.

INTRODUCCIÓN

De acuerdo con la experiencia de China, los primeros estudios observacionales en población pediátrica reportaron que la enfermedad severa por COVID-19 era poco frecuente en niños, en comparación con la población adulta. La población pediátrica parece estar afectada en menor proporción que los adultos, con solo 2% de los casos descritos en edades inferiores a 20 años (menos de 1% menores de 10 años).¹

Epidemiología: experiencia mundial

China

Uno de los reportes epidemiológicos más grandes, en relación con la cantidad de pacientes pediátricos, es el publicado por Dong en China, en el que se describen 731 pacientes confirmados con enfermedad por COVID-19, de éstos, en 90% la enfermedad se clasificó asintomática (21%), leve (58%) o moderada (19%). En relación con la

gravedad, 1% enfermedad severa y 1% enfermedad crítica, en ambos casos con comorbilidades asociadas. En esa serie no hubo defunciones.²

Lu X reporta la experiencia del Wuhan Children's Hospital, centro asignado para atender niños menores de 16 años. Se reclutaron 1391 niños que eran contactos de casos confirmados o sospechosos. Se diagnosticaron como casos confirmados 171 niños con infección por SARS-CoV-2. El 18% menores de 1 año, 1 a 5 años 23%, 6 a 10 años 33.9% y de 11 a 15 años 24.6%.³ En relación con el diagnóstico: asintomáticos 15.8%, infección de vías aéreas superiores 19% y neumonía 64.9%. Síntomas clínicos predominantes: tos 48.5%, eritema faríngeo 46%, fiebre 41%. Menos de 10% tuvieron síntomas gastrointestinales. Al ingreso, los signos predominantes fueron: taquipnea (28.7%) y taquicardia (42%). De los pacientes hospitalizados solo 3 ingresaron a terapia intensiva y requirieron ventilación mecánica, todos con comorbilidades (hidronefrosis, leucemia e intususcepción). Solo se registró una defunción: lactante de 10 meses con invaginación intestinal e insuficiencia orgánica múltiple.

Castagnoli reportó la primera revisión sistemática de artículos publicados entre el 1 de diciembre de 2019 y el 3 de marzo de 2020, todos los estudios fueron en población china, excepto uno efectuado en Singapur. Diagnóstico confirmado en 1065 pacientes: 444 menores de 10 años y 553 entre 10 y 19 años. La mayoría de los pacientes asintomáticos o con síntomas respiratorios leves: fiebre, tos seca, fatiga.⁴

Por lo que se refiere a la gravedad de la enfermedad, solo un estudio reportó el caso de un niño de 13 meses con fiebre, diarrea, vómito, neumonía, y que posteriormente tuvo: choque, acidosis metabólica e insuficiencia renal. Recibió resucitación con volumen, ventilación

mecánica, dopamina, diálisis, inmunoglobulina, antibióticos y oseltamivir, tratamiento al que respondió exitosamente.⁴

Italia

The Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Department (Estudio CONFIDENCE) describe el comportamiento clínico de 100 niños menores de 18 años (edad promedio 3 años) con diagnóstico confirmado. El cuadro clínico se caracterizó por: fiebre (54%), tos (44%), disminución en la ingesta (23%), saturación de oxígeno menor de 95% (4%). Requirieron sostén respiratorio 9%, y de estos casos, más de la mitad tenían comorbilidades. Por lo que se refiere a la severidad de la enfermedad: asintomáticos 21%, enfermedad leve 58%, moderada 50% y sólo 1% en condición crítica, todos tenían comorbilidades.⁵

España

En el estudio llevado a cabo en 30 hospitales pediátricos de Madrid,⁶ durante dos semanas para detección de SARS CoV2, también se tamizaron niños. Al 16 de marzo de 2020 se reportaron 4698 casos confirmados; de ellos, 41 (0.8%) eran niños. El 60% de los casos positivos requirió hospitalización. Los diagnósticos sindrómicos fueron: infección de vías aéreas superiores (34%), fiebre sin foco (27%), neumonía probablemente viral (15%), neumonía quizá bacteriana (5%), bronquiolitis (12%), diarrea y vómito (5%).

Síndromes clínicos asociados con COVID-19⁷⁻⁸

Con el fin de tener criterios homogéneos de COVID-19 enfermedad, se clasifica en:

Infección asintomática (infección silente): niños con prueba positiva para SARS-CoV-2, sin evi-

dencia de síntomas clínicos o de alteraciones radiológicas.

Enfermedad leve: infección de vías respiratorias superiores. Pacientes sintomáticos que cumplen con la definición de caso para COVID-19. Síntomas inespecíficos: fiebre, fatiga, tos (con o sin expectoración), dolor de garganta, anorexia, malestar general, dolores musculares, disnea, congestión nasal, cefalea, mialgias. Menos frecuente: diarrea, náusea y vómito. Sin evidencia de neumonía viral, hipoxia o sepsis. La mayoría se recupera en una a dos semanas.

Enfermedad moderada - neumonía

- a) *Adolescente:* con o sin fiebre. Datos clínicos de neumonía no severa: tos, aumento en la frecuencia respiratoria acorde con la edad (**Cuadro 1**). El diagnóstico es clínico. No hay datos de neumonía severa ni de necesidad de administrar oxígeno.
- b) *Niños:* datos clínicos de neumonía no severa (tos, dificultad para respirar, respiración acelerada, tiraje intercostal). Sin datos de neumonía severa. **Cuadro 1**

Los estudios de imagen (placa de tórax, ultrasonido, tomografía) confirman el diagnóstico y permiten detectar complicaciones.

Cuadro 1. Evaluación de la frecuencia respiratoria en neumonía moderada a severa.

< 2 meses	60 latidos por minuto
2 a 11 meses	50 latidos por minuto
1 a 5 años	40 latidos por minuto
Adolescentes	30 latidos por minuto

Enfermedad severa-neumonía severa

- c) *Adolescente:* datos clínicos de neumonía: fiebre, tos, disnea, aumento en la frecuencia respiratoria acorde con la edad (**Cuadro 1**) más una de las siguientes:
 - Frecuencia respiratoria mayor a 30 respiraciones por minuto.
 - Insuficiencia respiratoria severa.
 - Saturación de oxígeno menor de 90% respirando al aire ambiente.
- d) *Niños:* datos clínicos de neumonía (tos o dificultad para respirar) más alguno de los siguientes datos:
 - Cianosis central.
 - Saturación de oxígeno menor de 90%.
 - Dificultad respiratoria (quejido, uso de músculos accesorios, taquipnea).
 - Apneas intermitentes.
 - Datos de alarma: intolerancia a la vía oral, signos de deshidratación, alteración del estado de conciencia (somnolencia, letargo, coma), crisis convulsivas. **Cuadro 2**
 - Respiraciones rápidas.

El diagnóstico más común en COVID-19 severa es la neumonía grave.

Los estudios de imagen (placa de tórax, ultrasonido, tomografía) confirman el diagnóstico de la neumonía y permiten detectar complicaciones.

Enfermedad crítica

Si bien hay evidencia de que la carga de infección por COVID-19 en pacientes pediátricos hospitalizados es menor en proporción a los pacientes adultos, existen algunos reportes que

describen la presentación de cuadros graves por COVID-19 en pacientes pediátricos que requieren ingresar a unidades de cuidados intensivos.

La identificación temprana de pacientes con enfermedad grave permite optimizar el tratamiento de soporte y el ingreso temprano a la unidad de cuidados intensivos.

Cuadro 2. Identificación temprana de la enfermedad crítica

Díscnea	
Fiebre elevada y persistente	3 a 5 días
Alteración del estado de conciencia	Pobre respuesta a estímulos Letargo Alteraciones de la conciencia
Factores de riesgo	Edad: menos de 3 meses Cardiopatía congénita Neumopatía crónica Inmunosupresión Cáncer Malnutrición Patología neurológica previa
Imagen radiológica	Infiltrados broncoalveolares uni o bilaterales, multilobares. Derrame pleural
Acidosis metabólica inexplicable	Disminución en bicarbonato y aumento del déficit de base
Elevación anormal de enzimas	Miocárdicas Hepáticas Deshidrogenasa láctica
Choque	Datos clínicos de hipoperfusión. Lactato elevado

Síndrome de dificultad respiratoria aguda en el paciente pediátrico⁹

Su manifestación es súbita o días después del inicio del proceso infeccioso (ejemplo neumonía), o como parte de mala evolución de síntomas respiratorios. Se caracteriza por alteración en la oxigenación (insuficiencia respiratoria hipoxémica), diagnosticada a través del índice de oxigenación que, a su vez, permite clasificar la severidad de la enfermedad. La insuficiencia respiratoria no obedece a insuficiencia cardíaca

ni a sobrecarga de volumen, por eso se requiere la valoración objetiva con un ecocardiograma para excluir la causa hidrostática del edema.

Imagen: opacidades heterogéneas bilaterales (no explicables por sobrecarga de volumen), colapso lobar o pulmonar.

Evaluación de alteración en la oxigenación en el paciente pediátrico

El índice de oxigenación es una medición invasiva de la severidad de la insuficiencia respiratoria hipoxémica, útil para predecir desenlaces en pacientes pediátricos.

El índice de saturación de oxígeno (ISO) es una medición no invasiva, sustituto del índice de oxigenación en niños. Sustituye a la PaO_2 y la saturación de oxígeno se mide con oximetría de pulso.

Recurrir al índice de oxigenación cuando sea factible.

Si no se dispone de PaO_2 , retirar la FiO_2 para mantener SpO_2 en menos de 97 para calcular el ISO o SpO_2/FiO_2 .

- Bilevel (VNI o CPAP) menor de 5 cm a través de mascarilla:
- PaO_2/FiO_2 menor de 300 o SpO_2/FiO_2 menor de 264.
- Síndrome de dificultad respiratoria aguda leve (ventilación invasiva)
- 4 menos de índice de oxigenación menor de 8 o 5; ISO < 7.5.
- Síndrome de dificultad respiratoria aguda moderado (ventilación invasiva)
- $8 < IO < 16$ o $7.5 < ISO < 12.3$.
- Síndrome de dificultad respiratoria aguda severo (ventilación mecánica invasiva)
- $IO > 16$ o $ISO > 12.3$.

Sepsis-choque séptico¹⁰

Sepsis: sospecha o infección probada más dos criterios de respuesta inflamatoria sistémica (uno de ellos debe ser la temperatura o la cantidad de leucocitos).

Choque séptico

Hipotensión arterial: presión arterial sistólica por debajo percentila 5 o 2 desviaciones estándar por debajo del límite normal para la edad.

Dos o más de los siguientes:

- Alteración del estado mental
- Taquicardia (lactantes más de 160 lpm, niños más de 150 lpm)-bradicardia (lactantes menos de 90 lpm, niños menos de 70 lpm).
- Llenado capilar prolongado (más de 2").
- Aumento en la frecuencia respiratoria.
- Piel fría o moteada.
- Rash petequeial o purpúrico.
- Elevación del lactato.
- Disminución del gasto urinario.
- Hiper o hipotermia.

Alguno de los anteriores, más disfunciones orgánicas.

- Se han descrito otras condiciones clínicas asociadas a COVID-19 que amenazan la vida, entre ellas:
- Tromboembolismo pulmonar.
- Síndrome coronario agudo.
- Accidente vascular cerebral.
- Delirio.
- Se debe ser acucioso en la sospecha clínica de estas complicaciones ante pacientes con COVID-19.

Pacientes con enfermedad severa o en estado crítico**Experiencia en China**

Los estudios observacionales reportaron que era poco frecuente que la población pediátrica tuviera formas graves de la enfermedad por COVID-19.¹

En la serie de 2143 casos estudiados por Dong, en relación con la gravedad, se reportó enfermedad severa en 1%, y enfermedad crítica en 1%; ambas situaciones asociadas con comorbilidad. En esta serie no se registraron defunciones.²

Lu y colaboradores reportaron que entre 171 niños menores de 16 años hospitalizados, solo 3 ingresaron a Uterapia intensiva y solo se registró una defunción. La severidad de la enfermedad en niños demostró ser significativamente más leve en relación con el adulto.³

Experiencia en Estados Unidos

El 6 abril de 2020 Estados Unidos reportó una serie de 150,000 casos confirmados de COVID-19, en la que 2572 (1.7%) correspondían a población pediátrica. De este grupo, ingresaron a terapia intensiva 15 niños, de los que fallecieron tres.

El primer reporte del comportamiento clínico y evolución de niños que requirieron entrar a terapia intensiva corresponde al International COVID-19 PICU Collaborative.¹¹

Del 14 de marzo al 3 de abril, 46 niños se hospitalizaron en unidades de cuidados intensivos de Estados Unidos. Los límites de edad fueron 4 y 16 años (promedio 13 años). El 83% de esos

niños tenía comorbilidades (retraso severo en el neurodesarrollo y enfermedades genéticas). Los síntomas respiratorios prevalecieron en 73% de los casos. Se requirió soporte ventilatorio con ventilación mecánica en 38% de los pacientes; hubo 2 defunciones y hasta antes de la publicación, 15 niños continuaban hospitalizados: 3 con ventilación mecánica y 1 con oxigenación por membrana extracorpórea.

Este grupo colaborativo propone definir el curso clínico de la enfermedad grave por COVID-19 con base en la existencia y naturaleza de insuficiencias orgánicas, nivel del soporte ventilatorio (intubación, ventilación no invasiva, cánula nasal de alto flujo, oxigenoterapia o sin apoyo con oxígeno), necesidad de estrategias no convencionales de soporte respiratorio (óxido nítrico, ventilación prona) y apoyo orgánico adicional (medicamentos vasoactivos, terapia de reemplazo renal, transfusión de plasma, oxigenación por membrana extracorpórea).

Con el fin de homogenizar a los grupos proponen clasificar la gravedad de la enfermedad por COVID-19 en:

- **Enfermedad moderada:** fiebre, disnea o imagen de tórax consistente con neumonía por SARS-CoV2 y no requerir incremento en las medidas de soporte respiratorio que esté recibiendo.
- **Enfermedad severa:** fiebre, disnea, imagen de tórax consistente con neumonía por SARS-CoV2, que requieran otras estrategias de apoyo con oxígeno complementario o necesidad de soporte ventilatorio.
- **Enfermedad crítica:** insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica, síndrome de dificultad respiratoria aguda,

choque, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica e insuficiencia orgánica múltiple.

La experiencia en estas 30 unidades de cuidados intensivos, con respecto a la severidad de la enfermedad de los pacientes que ingresaron a terapia intensiva fue: enfermedad moderada (2%), severa (33%), crítica (35%). Necesitaron apoyo con aminos vasoactivas 25%, disfunción de un órgano 63%, dos o más 23%. Ventilación mecánica invasiva 38%. Casos fatales 2 niños de 12 y 17 años (4.2%), ambos tenían comorbilidad y llegaron a la insuficiencia orgánica multisistémica.

Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado, temporalmente, con COVID-19.

Se mencionó que la experiencia mundial en niños coincide en que la mayor parte de los pacientes son asintomáticos o tienen enfermedad de leve a moderada. Sin embargo, en los últimos dos meses se han identificado niños con una significativa respuesta inflamatoria sistémica. Este grupo de pacientes ha requerido cuidados intensivos y la participación multidisciplinaria de médicos intensivistas, inmunólogos, hematólogos, cardiólogos e infectólogos pediatras.

Este particular síndrome comparte características con otros procesos inflamatorios pediátricos: enfermedad de Kawasaki, síndrome de choque tóxico (estreptococo y estafilococo), sepsis bacteriana y los síndromes de activación de macrófagos. Suele manifestarse con un cuadro de dolor abdominal intenso y concentraciones elevadas de marcadores de inflamación.

Los pacientes tienen fiebre persistente, elevada y de difícil control. Se acompaña de neutrofilia, linfopenia y alteración en los marcadores de

inflamación: elevación de proteína C reactiva, elevación dímero D, fibrinógeno, procalcitonina, ferritina, disfunción multiorgánica (cardiovascular, respiratoria, renal, hepática, gastrointestinal, hematológica y neurológica). Una característica adicional son los datos clínicos compatibles con enfermedad de Kawasaki parcial.

La prueba de PCR en tiempo real para diagnóstico de SARS-CoV-2 puede ser positiva o negativa.

El síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico, temporalmente asociado con COVID-19, se ha descrito como un nuevo síndrome con relación temporal a la exposición previa a SARS-CoV-2, con similitudes con el síndrome de Kawasaki, pero con signos clínicos diferentes. La insuficiencia cardíaca, al parecer, se debe a aturdimiento miocárdico y edema, más que a daño miocárdico inflamatorio. Su manifestación inicial es muy severa, pero responde a la administración de gammaglobulina y esteroide. Se desconocen sus implicaciones a largo plazo.

En el Reino Unido empezaron a observar un aumento, no habitual, donde en 10 días se registraron 8 casos de niños con choque hiperinflamatorio y características similares a enfermedad de Kawasaki. Los datos clínicos eran similares: fiebre de difícil control (38 a 40 °C), eritema variable, conjuntivitis, edema periférico, dolor en las extremidades y síntomas gastrointestinales significativos. Todos evolucionaron a choque caliente, resistente a la resucitación con volumen; se requirió la administración de aminas para alcanzar una respuesta hemodinámica.

La mayoría no tuvo afectación respiratoria significativa, aunque recibieron ventilación mecánica como parte de la estabilización cardiovascular. Algunos niños tuvieron edema pleural, pericárdico o ascitis, sugerente de proceso inflamatorio difuso.

En todos los casos, la prueba para detección de SARS-CoV2 fue negativa. Los exámenes de laboratorio evidenciaron infección-inflamación: elevación de proteína C reactiva, procalcitonina, ferritina, triglicéridos y dímero D. Hallazgos ecocardiográficos: lesión en vasos coronarios que evolucionó a aneurisma coronario en un paciente; otro niño tuvo arritmia con choque resistente, requirió oxigenación por membrana extracorpórea y falleció debido a un infarto cerebrovascular. La insuficiencia cardíaca se evidenció por la elevación importante de las enzimas cardíacas durante el curso de la enfermedad. Todos recibieron gammaglobulina intravenosa, antibióticos y aspirina. En una segunda prueba para SARS-CoV-2, dos pacientes tuvieron prueba positiva.¹²

Al igual que ocurrió en el Reino Unido, España y Bélgica, en Francia y Suiza se empezó a detectar un elevado número de casos, en comparación con lo acostumbrado, de niños con síntomas similares a enfermedad de Kawasaki o choque tóxico, lo que sugería un vínculo con la pandemia por COVID-19.¹³ En esa serie se registraron 35 niños con fiebre e insuficiencia cardíaca aguda potencialmente asociada con SARS-CoV-2. Edad promedio 10 años (2-26 años), 28% de ellos con comorbilidades. En el estudio ecocardiográfico en la tercera parte de los casos, la FEVI fue menor a 30%. El 80% de los niños requirió de inotrópico y 28% oxigenación por membrana extracorpórea. La elevación de marcadores inflamatorios sugería que era efecto de tormenta de citocinas. El tratamiento que se estableció fue con gammaglobulina y esteroide con lo que se reestableció la función cardíaca en 25 de los 35 niños. No hubo defunciones.

Se sugiere que este cuadro clínico representa un nuevo fenómeno que afecta a niños previamente asintomáticos con infección por SARS-CoV-2 y

que se manifiesta como un síndrome hiperinflamatorio con afectación multiorgánica, similar al síndrome de choque en enfermedad de Kawasaki.

miento en relación con la epidemiología y características clínicas de COVID-19 en el paciente pediátrico.

CONCLUSIONES

1. La severidad de la enfermedad por COVID-19 en el grupo pediátrico es mucho menor que la documentado en pacientes adultos.
2. De los pacientes con COVID-19 y estado crítico, más de 80% tiene comorbilidades. A diferencia del adulto, las comorbilidades son en su mayoría congénitas.
3. La supervivencia y desenlaces del niño con enfermedad crítica por COVID-19 es mejor que la reportada en adultos, en el adulto 60% y en el niño la mortalidad ajustada es de 6%.
4. La *Infectious Disease Society of America* recomienda restringir las terapias para tratar la infección por COVID-19 y aplicarlas solo en el contexto de ensayos clínicos en virtud que se carece de la eficacia comprobada.
5. El síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico, temporalmente asociado con COVID-19, representa un nuevo fenómeno que afecta a niños previamente asintomáticos con infección por SARS-CoV-2 y que se manifiesta como un síndrome hiperinflamatorio con daño multiorgánico, similar al síndrome de choque en enfermedad de Kawasaki.
6. La rápida expansión de SARS-CoV-2 requiere una mejora continua del conoci-

REFERENCIAS

1. Wu Z, et al. Characteristics of 2019 an important lesson from the coronavirus disease (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323 (13): 1239-42. doi:10.1007/jama2020.26-48.
2. Dong Y, et al. Epidemiology characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 Coronavirus disease in China. *Pediatrics* 2020. doi: 10.1542/peds.2020-0702
3. Lu X, et al. Sars-CoV-2 infection in children. *NEJM* 2020. doi:10.1056/NEJMc2005073.
4. Castagnoli L, et al. Severe acute respiratory syndrome. *JAMA Pediatr* 2020. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.1467.
5. Parri N, et al. The Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Department (Estudio CONFIDENCE). *N Engl J Med*. 2020. doi; 10.1056/NEJMc20027617).
6. Tagarro A, et al. Screening and severity of Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid-Spain. *Research letter. JAMA Pediatr* 2020. doi:10.100/jamapediatrics.2020.1346.
7. Shen K, et al. Diagnosis, treatment and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr* 2020. <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00343-7>.
8. World Health Organization Clinical Management of COVID-19 Interim guidance 18 de mayo 2020.
9. Khemani RG, et al. Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16 (5 Suppl): S23-40. Epub 2015/06/04.
10. Weiss SL, et al. Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-associated Organ Dysfunction in Children. *Intensive Care Med*. 2020; 46 (Suppl 1:10-67). Epub 2020/02/08.
11. Shekerdemian LS, et al. Characteristics and outcomes of children with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian Pediatric intensive care units. *JAMA Pediatr* 2020. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1948.
12. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *www.thelancet.com*, mayo 6, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094)
13. Belhadjer Z, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360.