

Palacios Saucedo, Gerardo del Carmen¹
 Herrera Rivera, Celia Geovana¹
 Sánchez Sánchez, Luz María²
 Estrada Díaz, Ulisses Shamed³

Enfermedad por SARS-cov-2 en el paciente pediátrico

SARS-cov-2 disease in the pediatric patient

Fecha de aceptación: octubre 2020

Resumen

La enfermedad por SARS-cov-2 (COVID-19) es un padecimiento de reciente aparición que ha afectado catastróficamente a gran parte de la población mundial. Los casos en niños representan un pequeño porcentaje del global. En general, en los niños el curso de la enfermedad es leve, a diferencia de los adultos, salvo en aquellos niños que presentan alguna comorbilidad; se han reportado casos de forma grave del síndrome inflamatorio multisistémico. El diagnóstico se realiza con base en las manifestaciones clínicas, las características radiológicas y la detección del agente mediante reacción en cadena de la polimerasa de muestra con hisopado faríngeo y nasofaríngeo. El manejo es sintomático y de soporte. Las medidas preventivas que se han implementado, si bien han sido útiles para frenar la transmisión, también tienen repercusiones en la salud psicoemocional de los niños.

Palabras clave: COVID-19, SARS-cov-2, síndrome inflamatorio multisistémico, niños.

Abstract

COVID-19 is a recent-onset disease that has catastrophically affected a large part of the world population. Cases in children represent a small percentage of the global one. The course of the disease in them is generally mild unlike in adults, except for those children who present some comorbidity; although cases of severe form of multisystemic inflammatory syndrome have been reported. Diagnosis is made on the basis of clinical manifestations, radiological features and detection of the agent by polymerase chain reaction of a pharyngeal and nasopharyngeal swab sample. Management is symptomatic and supportive. Although the preventive measures that have been implemented have been useful to curb transmission, they also have repercussions on the psycho-emotional health of children.

Keywords: covid-19, sars-cov-2, multisystemic inflammatory syndrome, children

Introducción y panorama actual

La enfermedad por SARS-cov-2 es un padecimiento de reciente aparición, identificado por primera vez en Wuhan, China, en diciembre de 2019. Es causado por el nuevo coronavirus SARS-cov-2. El número de casos ha crecido exponencialmente afectando a gran parte de la población mundial, de manera que en marzo de 2020 la Organización Mundial de Salud (oms) la declaró como pandemia.¹ A pesar de que los casos reportados en niños representan un pequeño número de la población infectada (1% del total de casos), es importante conocer cómo se comporta la enfermedad en ellos

para implementar estrategias de diagnóstico, tratamiento y prevención adecuadas.²

Al 7 de diciembre de 2020, a nivel mundial se habían reportado 66 422 058 casos confirmados y 1 532 418 defunciones, siendo afectados 219 países. En México se habían informado 1 182 249 casos y 110 074 muertes, con una mediana de edad de 43 años. Los casos confirmados de los cero a los 19 años son 52 490, es decir, el 4.4% del total de casos confirmados; la mayoría de éstos han sido manejados de forma ambulatoria.^{3,4}

¹ División de Investigación en Salud

² Departamento de Pediatría

³ Departamento de Radiología eImagen

Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades núm. 25, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, N.L.

Correspondencia: Dr. Gerardo del Carmen Palacios Saucedo

Hospital de Especialidades núm. 25, imss. Fidel Velázquez y Lincoln s/n, Colonia Nueva Morelos. C. P. 66059, Monterrey, Nuevo León, México

Dirección electrónica: gerardo.palacios@imss.gob.mx y pal.sauge@gmail.com

Teléfono: 81 8254 6829

Transmisión

Aunque los niños tienen la misma probabilidad de infectarse que los adultos, entre ambos existen diferencias en el curso de la enfermedad.⁵ La transmisión ocurre principalmente en el hogar o en la comunidad a través de secreciones respiratorias de personas infectadas por SARS-CoV-2,⁶ esto se ha demostrado ya que los niños con reacción en cadena de la polimerasa (PCR) positiva generalmente tienen el antecedente de convivencia con estos pacientes, de manera que el patrón de transmisión más frecuente es el intrafamiliar.⁷

Acerca de la transmisión perinatal aún no hay datos certeros, durante el primer o segundo trimestre la infección podría causar aborto espontáneo, parto pretermino, defectos al nacimiento u otros datos de infección congénita. En la infección gestacional tardía se debe considerar la posibilidad de que el recién nacido presente la infección activa, lo cual representaría un riesgo para los trabajadores de la salud encargados de su atención.⁸ Aunque los recién nacidos pueden infectarse también durante el paso por el canal del parto o mediante la lactancia, la evidencia muestra que los virus respiratorios que causan MERS y SARS no se transmiten verticalmente, ni en el canal de parto ni a través de la lactancia. A pesar de que lo anterior pueda ocurrir, no se debe interrumpir la lactancia materna, el Fondo de las Naciones Unidas para Infancia (UNICEF) recomienda continuar con ésta manteniendo las precauciones necesarias para prevenir la transmisión al recién nacido o lactante.⁹

Se ha considerado la posible transmisión fecal-oral debido a que se han encontrado casos de pacientes pediátricos con PCR en hisopado nasofaríngeo negativo e hisopado rectal positivo, sin embargo, no hay evidencia suficiente para confirmar esta posibilidad.⁹⁻¹¹ Se ha demostrado que el SARS-CoV-2 permanece mayor tiempo en el tracto gastrointestinal que en el respiratorio; no obstante, esto no apoya la teoría de la transmisión fecal-oral ya que se desconoce si el virus se replica en el epitelio gastrointestinal o si la eliminación del virus por vía enteral es suficiente para infectar a alguien más.¹² Análisis recientes han revelado que los receptores de enzima convertidora de angiotensina (ECA) se expresan también en el esófago superior y en enterocitos de íleon y colon.¹¹

A pesar de que no se ha demostrado que los niños representen un factor muy importante en la cadena de transmisión del SARS-CoV-2,¹³⁻¹⁴ la importancia de las acciones preventivas que involucran a los niños radica en que gran parte de los infantes que presentan la infección son asintomáticos.^{9,15}

Aspectos clínicos y diferencia con los adultos

El periodo de incubación en niños generalmente es de dos días, con un rango de dos a 10 días.¹⁶ La mayoría de los pacientes pediátricos se presentan asintomáticos, y en quienes tienen sintomatología las manifestaciones clínicas son las mismas que en los adultos, pero comúnmente leves a moderadas. Los síntomas más frecuentes en niños son fiebre, tos y dificultad respiratoria leve, aunque en general

se acompaña de síntomas gastrointestinales.^{6,7,17} Otras manifestaciones que pueden acompañar el cuadro clínico son: malestar general, fatiga, cefalea, rinorrea, odinofagia, congestión nasal, náuseas, vómito, diarrea e hiporexia.^{5,9,12} Son pocos los casos reportados que han requerido apoyo ventilatorio.⁶ En niños prematuros, con enfermedades congénitas o con alguna condición que los inmunocompremite, la enfermedad generalmente tiene un curso más grave.^{1,18}

Las comorbilidades asociadas con enfermedad severa que se han reportado con mayor frecuencia son: asma, diabetes, obesidad, hipertensión y prematuez.¹⁹ Otras comorbilidades que se han informado incluyen parálisis cerebral, trasplante de riñón, síndrome nefrótico, vasculitis asociada a c-ANCA, síndrome urémico hemolítico atípico, enfermedad renal crónica, otras patologías cardiovasculares y pulmonares, así como pacientes tratados con fármacos inmunosupresores y agentes quimioterapéuticos (glucocorticoides, tacrolimus, rituximab, azatioprina, entre otros).²⁰⁻²³

Hay distintas teorías que intentan explicar la diferencia en la gravedad del cuadro clínico entre adultos y niños, algunas de ellas son:

- La frecuencia de infecciones virales presentadas, en los niños pueden conferir cierto grado de inmunidad contra los virus respiratorios.
- La diferencia en el epitelio respiratorio y la poca existencia de receptores de enzima convertidora de angiotensina (ECA), a los cuales se une el SARS-CoV-2.
- La diferencia en la intensidad de la respuesta inmune entre niños y adultos.^{16,29,30}

Diagnóstico

El diagnóstico se debe basar en las manifestaciones clínicas, la detección del agente y las imágenes radiológicas.^{10,16} Es necesario realizar la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para ARN de SARS-CoV-2 por hisopado faríngeo y nasofaríngeo.¹⁶

En el periodo perinatal pueden realizarse pruebas para detectar el ADN del virus en líquido amniótico, sangre fetal o sangre del cordón umbilical y mediante el estudio histopatológico de tejidos fetoplacentarios.⁸

Existen evidencias de la presencia de coinfección de SARS-CoV-2 con virus influenza A y B, micoplasmas, virus sincitial respiratorio, citomegalovirus, virus Ebstein-Barr, entre otros.^{7,10} Así, se ha considerado necesaria la realización de pruebas para detectar infección por virus influenza con la finalidad de descartar coinfección, para lo cual debe tenerse en cuenta la estación de presentación.

Las alteraciones en los parámetros de laboratorio son menos frecuentes en los niños.²⁹ En la biometría hemática suelen existir linfocitosis y neutropenia, además de trombocitosis o trombocitopenia.^{5,18,26} Venturini y colaboradores describieron dos casos en los que la infección por SARS-CoV-2 se asoció a neutropenia severa; sin embargo, al comparar el resto de informes sobre alteraciones bioquímicas en niños infectados esto no es común.³¹ También se debe evaluar la función hepática, en la que es posible encontrar elevación de transaminasas y de dehidrogenasa láctica (DHL), lo cual es más habitual en adultos. El daño sistémico severo en

adultos podría explicarse por la acumulación de neutrófilos durante la infección viral, que se asocia con el envejecimiento y puede generar mayor lesión tisular.²⁶ Se ha demostrado que la procalcitonina se eleva en pacientes pediátricos con covid-19, aun sin que exista coinfeción o sobreinfección bacteriana.^{10,26,29}

Entre los estudios de imagen que han brindado información útil para el diagnóstico y manejo de pacientes con covid-19 están el ultrasonido torácico, la radiografía de tórax y la tomografía computarizada (tc).⁹ Los hallazgos más comunes en la radiografía de tórax son opacidades parenquimatosas intersticiales tenues múltiples, de ubicación periférica y subpleural y de predominio basal. En casos severos se han reportado opacidades bilaterales en velo, así como consolidaciones irregulares periféricas bilaterales asociadas a engrosamiento peribronquial e intersticial difuso.^{25,32} En la ecografía torácica se ha encontrado un patrón de líneas hiperecoicas verticales en "cola de cometa" (líneas B confluentes), que representan el engrosamiento de los septos interlobulares por edema o fibrosis en el tejido pulmonar a nivel del espacio alvéolo-intersticial, además de consolidaciones subpleurales y, en algunos casos, derrame pleural.³²

La tomografía computarizada es el método más sensible para la identificación de lesiones incipientes compatibles con covid-19. Es necesaria la evaluación temprana de la tc, ya que al encontrar lesiones sugestivas que orienten a esta patología, puede brindar información precoz para realizar un diagnóstico y manejo temprano, así como iniciar las medidas de aislamiento de manera oportuna, incluso si se cuenta con una prueba de PCR negativa inicial. Los datos tomográficos son similares a los que se presentan en los adultos: múltiples opacidades focales o "en parche", con patrón en vidrio esmerilado (figura 1), de localización periférica con predominio subpleural, de distribución uni o bilateral y en casos moderados a severos asociados a consolidaciones con signo de halo circundante y bronquiectasias (figura 2).^{10,16,32} Sin embargo, si el niño presenta una enfermedad leve, es posible que el uso rutinario de tc no esté justificado debido a la elevada exposición a radiación ionizante.³³ Cuando existe coinfeción o sobreinfección se detectan lesiones complejas que se asocian con un cuadro clínico más grave, por ello es importante conocer las evidencias tomográficas producidas por otros agentes virales causantes de neumonía (cuadro 2).¹

Figura 1.

Tomografía computarizada de alta resolución de paciente masculino de cinco años con covid-19 en la que se identifican múltiples zonas de infiltrado alvéolo intersticial con patrón en vidrio despulido, de localización periférica y subpleurales. A) Zonas de infiltrado alvéolo intersticial con patrón en vidrio despulido en la región parahiliar derecha con tendencia a la consolidación. B) Derrame pleural bilateral escaso (flechas). C) Zonas de infiltrado alvéolo intersticial con patrón en vidrio despulido de localización periférica con predominio hacia el lóbulo superior derecho

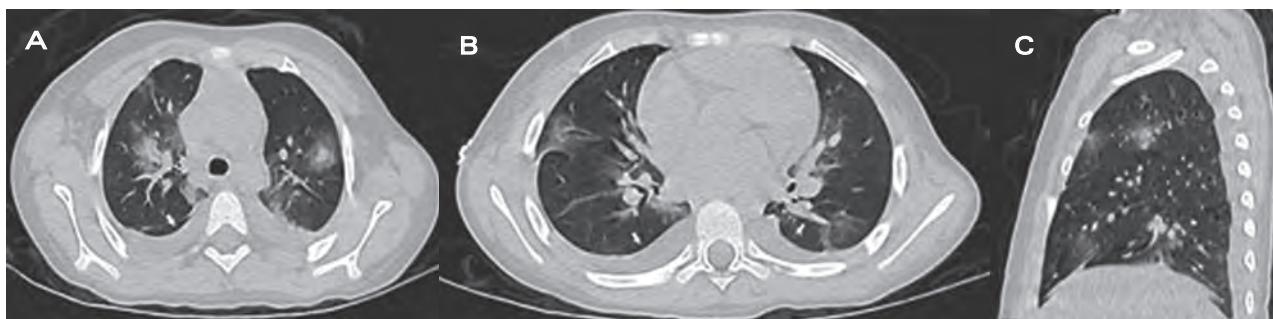
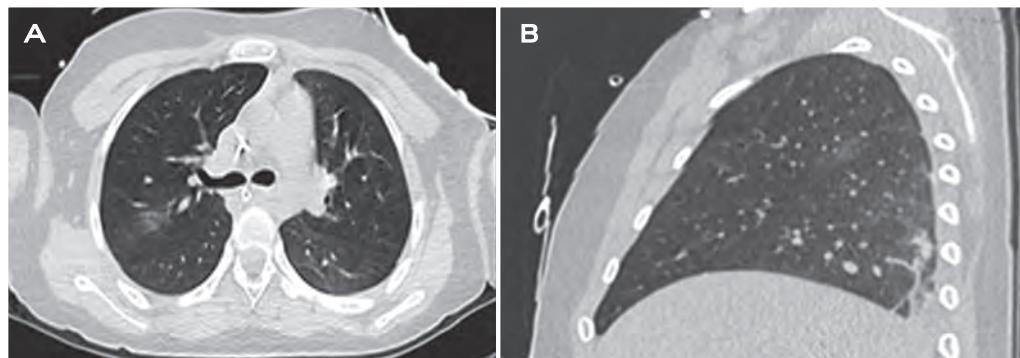


Figura 2.

Tomografía computada de alta resolución de paciente masculino de 13 años con covid-19. A) Infiltrado alvéolo intersticial con patrón en vidrio despulido de localización parahiliar derecha. B) Infiltrado alvéolo intersticial con patrón en vidrio despulido en el segmento posterior del lóbulo superior derecho. Se observan atelectasias laminares hacia los segmentos posteriores



Cuadro 1.

Criterios de la oms para el diagnóstico de síndrome inflamatorio multisistémico temporal asociado a la infección por SARS-COV-2²²

| Niños y adolescentes de 0-19 años con fiebre menor de tres días y dos de cualquiera de los siguientes síntomas: |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Erupción cutánea, conjuntivitis bilateral no purulenta o signos de inflamación mucocutánea (boca, manos o pies) |
| 2. Hipotensión o choque |
| 3. Datos de disfunción miocárdica, pericarditis, valvu litis o anomalías coronarias (incluyendo alteraciones ecocardiográficas o elevación de troponina/NT-pro BNP) |
| 4. Evidencia de coagulopatía (elevación de TP, TPT, dímero D) |
| 5. Manifestaciones gastrointestinales agudas (dolor abdominal, diarrea o vómito) |
| 6. Elevación de marcadores de inflamación como vsg, proteína c reactiva o procalcitonina |
| 7. Ausencia de evidencia de que la causa de inflamación sea por otra patología como sepsis bacteriana, síndrome de choque tóxico por estafilococo o estreptococo |
| 8. Evidencia de infección por SARS-COV-2 o de contacto con personas que hayan presentado COVID-19 |

NT-pro BNP: fragmento N terminal del péptido natriurético cerebral; TP: tiempo de protrombina; TPT: tiempo parcial de tromboplastina; vsg: velocidad de sedimentación globular

Cuadro 2.

Hallazgos tomográficos en neumonía por agentes virales distintos a SARS-COV-2¹

| Agente causal | Características en tomografía computarizada |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Adenovirus | Lesiones de alta densidad con más consolidaciones y menos lesiones subpleurales |
| VSR y parainfluenza | Lesiones de predominio central con engrosamiento de la pared bronquial |
| Influenza | Infiltrados con patrón reticular |

VSR: virus sincitial respiratorio

Manejo

En pocos niños es necesaria la hospitalización.²³ La mayoría de los niños que requieren manejo hospitalario son menores de un año.³⁴ Los motivos más frecuentes de hospitalización han sido la presencia de neumonía, fiebre persistente, eventos que comprometen la vida y sepsis; además de aquellos niños paucisintomáticos cuyos padres tienen COVID-19 severa.¹⁹ El manejo es sintomático y de soporte. Este último incluye mantener permeable la vía aérea y vigilar la función respiratoria, oxigenoterapia en caso necesario, nebulizaciones, soporte ventilatorio invasivo o no invasivo, manejo con inotrópicos o vasopresores, tratamiento de la deshidratación y del desequilibrio hidroelectrolítico, entre otros.¹⁶ En caso de fiebre elevada se recomienda el uso de antipiréticos.¹⁶ No se aconseja el uso de antivirales, tampoco la antibioticoterapia empírica en los casos que no son severos y que no presentan datos de sobreinfección bacteriana.^{7,16} Las guías actuales de la OMS descartan que el uso de remdesivir como tratamiento para COVID-19 disminuya la mortalidad y mejore el curso clínico en comparación con el manejo habitual, sin embargo, confirma que el uso de corticoesteroides en casos graves y críticos sí genera un beneficio a los pacientes.^{35,36}

El uso de plasma de pacientes convalecientes se ha recomendado como tratamiento en enfermedades como ébola, MERS, SARS-COV e influenza, con una recuperación efectiva después de la transfusión. A pesar de esto, los estudios realizados en pacientes con COVID-19 tratados con plasma convaleciente hiperinmune no han demostrado beneficios, por lo que sigue catalogado como tratamiento experimental.^{37,38}

Afectación psicoemocional

Las medidas preventivas como el aislamiento y el cierre de las escuelas pueden tener efectos negativos en la salud física y mental de los niños. Algunas causas de estos efectos incluyen: pasar mayor tiempo frente a una pantalla, alteraciones del patrón del sueño, adopción de dietas no saludables que generan incremento de peso y disminución de la actividad física.¹⁶ Se cree que el cierre de las escuelas tendrá un efecto negativo importante en la educación de los niños, tanto porque las clases no son presenciales como porque gran parte de la población no tiene acceso a una computadora en casa o a internet para seguir las clases en línea.³⁹

Pronóstico

En general es bueno para los niños que no presentan alguna comorbilidad,⁸ la mayoría se recuperan en una a dos semanas después del inicio de los síntomas. Un porcentaje pequeño requiere admisión en una unidad de cuidados intensivos, y un desenlace fatal es poco probable.²⁷

Los títulos y la duración de anticuerpos no muestran diferencia con los de los adultos, por lo que en ambos existe la probabilidad de reinfección ya que la inmunidad es temporal y variable en cada paciente.²⁶

Prevención

Las estrategias preventivas que se han establecido incluyen el aislamiento social y la limitación de actividades de juego en espacios concurridos, así como el cierre de las escuelas.⁴⁰ Los Centers for Disease Control (cdc) recomiendan que todas las personas de dos años o más usen cubrebocas en entornos públicos y cuando estén cerca de personas que no viven en su hogar, especialmente cuando es difícil mantener otras medidas de distanciamiento social.⁴⁰ Es posible que los niños más pequeños (en edad preescolar o primaria) no puedan usar el cubrebocas correctamente, en especial durante un periodo prolongado. El uso de cubrebocas puede priorizarse en momentos en los que es difícil mantener una distancia de 1.8 metros de los demás. Garantizar el tamaño y el ajuste adecuado del cubrebocas y proporcionar a los niños recordatorios frecuentes y educación sobre la importancia y el uso adecuado de éstos puede ayudar a abordar estos problemas.⁴⁰

Una de las consideraciones especiales e importantes es que, con las medidas de aislamiento y las modificaciones en los servicios de salud (sólo atender urgencias), se ha descuidado el control del niño sano y la rutina de vacunación, la misma COVID-19 es un recordatorio de la importancia de la vacunación, por lo que no debe descuidarse esta práctica.⁴¹

Actualmente existen 48 prototipos de vacunas en evaluación, 11 de ellas se encuentran en fase clínica 3 ya

que han demostrado seguridad adecuada e inmunogenicidad. La vacuna ChAdOx1 nCoV-19 tiene un perfil de seguridad aceptable y una elevada eficacia, por lo que se iniciará su aplicación. Cabe mencionar que no se han comenzado estudios en pacientes pediátricos.⁴²

Conclusiones

La baja incidencia de casos de COVID-19 en niños puede deberse al éxito de las medidas de confinamiento y al cierre de escuelas y de espacios públicos,¹² además de los posibles factores protectores relacionados con su sistema inmune y su función pulmonar que han sido propuestos.

En todos los artículos revisados encontramos que la enfermedad es más frecuente en el sexo masculino, sin embargo no hay diferencias en la presentación ni en la gravedad del cuadro clínico con respecto al sexo de los niños.³⁰

El buen pronóstico de la patología se asocia con la ausencia de síntomas o con el curso leve de éstos. Aun así, enseñar a los niños las medidas preventivas para que las lleven a cabo reduce el riesgo de transmisión. Todavía existe un immense campo por investigar sobre esta patología, lo cual incluye conocer de forma certera los mecanismos de transmisión no relacionados con las secreciones respiratorias, encontrar un tratamiento específico efectivo y contar con una vacuna que asegure una inmunidad duradera.

Referencias

1. Rasmussen, S. y Thompson, A., "Coronavirus disease 2019 and children: what pediatric health care clinicians need to know", *JAMA Pediatr*, 2020, 74: 743-744. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1224.
2. Lu, X., Zhang, L., Du, H., Zhang, J., Li, Y., Qu, J. et al., "SARS-CoV-2 infection in children", *N Engl J Med*, 2020, 382: 1663-1665. doi: 10.1056/NEJMCo2005073.
3. Secretaría de Salud, Gobierno de México, "Información internacional y nacional sobre nuevo coronavirus (COVID-19)", 2020. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/documentos/informacion-internacional-y-nacional-sobre-nuevo-coronavirus-2019-ncov>. Consultado: 8 de diciembre de 2020.
4. Dirección General de Epidemiología, Gobierno de México, "COVID-19 México", 2020. Disponible en: <https://coronavirus.gob.mx/datos/#COMNac>. Consultado: 8 de diciembre de 2020.
5. Zimmermann, P. y Curtis, N., "Coronavirus infections in children including COVID-19 an overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children", *Pediatric Infect Dis J*, 2020, 39: 355-368. doi: 10.1097/INF.0000000000002660.
6. Brady, R., Children and coronavirus disease 19 (COVID-19)", *AAP Grand Rounds*, 2020, 44: 5. doi: <https://doi.org/10.1542/gr.44.1-5>.
7. Cai, J., Xu, J., Lin, D., Yang, Z., Xu, L., Qu, Z. et al., "A case series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features", *Clin Infect Dis*, 2020, 20: 1-5. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa198>.
8. Prakesh, S., Yenge, D., Ganesh, A., Shaun, K. y Ari, B., "Classification system and case definition for SARS-CoV-2 infection in pregnant women, fetuses, and neonates", *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2020, 99: 565-568. doi: <https://doi.org/10.1111/aogs.13870>.
9. Castagnoli, R., Votto, M., Licari, A., Brambilla, I., Bruno, R., Perlini, S. et al., "Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents. A systematic review", *JAMA Pediatr*, 2020, e1-e8. doi: <http://jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamapediatrics.2020.1467>.
10. Xia, W., Shao, J., Guo, Y., Peng, X., Li, Z. y Hu, D., "Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: different points from adults", *Pediatr Pulmonol*, 2020, 55: 1169-1174. doi: 10.1002/ppul.24718.
11. Liguoro, I., Pilotto, Ch., Bonanni, M., Ferrari, M., Pusiol, A., Nocerino, A. et al., "SARS-CoV-2 infection in children and newborns: a systematic review", *Eur J Pediatr*, 2020, 179: 1029-1046.
12. Wu, Q., Xing, Y., Shi, L., Li, W., Gao, Y., Pan, S. et al., "Co-infection and other clinical characteristics of COVID-19 in children", *Pediatrics*, 2020, 146 (1): 1-9. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0961>.
13. Heald, T., Muller, W., Zheng, X., Rippe, J., Patel, A. y Kociolek, L., "Age-related differences in nasopharyngeal severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) levels in patients with mild to moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19)", *JAMA Pediatr*, 2020, e1-e2. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.3651.
14. Lee, B. y Raszka, W., "COVID-19 transmission and children:

- the child is not to blame", *Pediatrics*, 2020, 146: 1-3. doi: 10.1542/peds.2020-004879.
15. Somekh, E., Gleyzer, A., Heller, E., Lopian, M., Kashani-Ligumsky, L., Czeiger, S. *et al.*, "The role of children in the dynamics of intra family coronavirus 2019 spread in densely populated area", *Pediatr Infect Dis J*, 2020, 39: e202-e204.
 16. Ludvigsson, J., "Systematic review of covid-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adult", *Acta Paediatr*, 2020, 109: 1088-1095.
 17. Parri, N., Lenge, M. y Buonsenso, D., "Children with covid-19 in pediatric emergency departments in Italy", *N Engl J Med*, 2020, 383: 187-190.
 18. Foong, K., Bandi, S., Bird, P. y Tang, J., "COVID-19 in neonates and infants: progression and recovery", *Pediatrics Infect Dis J*, 2020, 39: e140-e142.
 19. Posfay-Barbey, K., Wagner, N., Gauthey, M., Moussaoui, D., Loevy, N., Diana, A. *et al.*, "COVID-19 in children and the dynamics of infection in families", *Pediatrics*, 2020, 146: 1-3.
 20. Marlais, M., Włodkowski, T., Vivarelli, M., Pape, L., Tönnshoff, B., Schaefer, F. *et al.*, "The severity of covid-19 in children on immunosuppressive medication", *The Lancet*, 2020, 4: e17-e18.
 21. National Institutes of Health, "COVID-19 Treatment Guidelines Panel", Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Consultado: 4 de agosto de 2020.
 22. Wihttaker, E., Bamford, A., Kenny, J., Kafourou, M., Jones, C., Shah, P. *et al.*, "Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2", *JAMA*, 2020, 324: 259-269. doi:10.1001/jama.2020.10369.
 23. Harman, K., Verma, A., Cook, J., Radia, T., Zuckerman, M., Deep, A. *et al.*, "Ethnicity and COVID-19 in children with comorbidities", *The Lancet*, 2020, 4: e24-e25.
 24. Nerti, R., Sanikop, A., Sharma, M. y Ghagane, S., "COVID-19 pandemic: a challenge to a child with cancer", *Pediatr Blood Cancer*, 2020: e28512.
 25. Vásquez, L., Sampor, C., Villanueva, G., Maradiegue, E., García-Lombardi, M., Gómez-García, W. *et al.*, "Early impact of the covid-19 pandemic on paediatric cancer care in Latin America", *The Lancet*, 2020, 21: 753-755.
 26. Wu, H., Zhu, H., Yuan, Ch., Yao, C., Luo, W., Shen, X. *et al.*, "Clinical and immune features of hospitalized pediatric patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China", *JAMA*, 2020, 3: 1-10. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.10895.
 27. Götzinger, F., Santiago-García, B., Noguera-Julién, A., Lanaspa, M., Lancellla, L., Calo-Carducci, F. *et al.*, "COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study", *The Lancet*, 2020: 1-9. doi: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30177-2](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30177-2).
 28. Riphagen, S., Gómez, X., González-Martínez, C., Wilkinson, N. y Teocharis, P., "Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic", *The Lancet*, 2020, 395: 1607-1608.
 29. Yonker, L., Shen, K. y Kinane, T., "Lessons unfolding from pediatric cases of COVID-19 disease caused by SARS-CoV-2 infection", *Pediatric Pulmonol*, 2020, 55: 1085-1086.
 30. Dong, Y., Mo, X., Hu, Y., Qi, X., Jiang, F., Jiang, Z. *et al.*, "Epidemiology of COVID-19 among children in China", *Pediatrics*, 2020, 145: 1-10.
 31. Venturini, E., Palmas, G., Montagnani, C., Chiappini, E., Citera, F., Astorino, B. *et al.*, "Severe neutropenia in infants with severe acute respiratory syndrome caused by the novel coronavirus 2019 infection", *J Pediatr*, 2020, 222: 259-261.
 32. Prado, F., Oviedo, V., Valdebenito, C., Espinoza, A. y Renedo, S., "Interpretación de patrones radiológicos sugerentes de COVID-19 en pediatría", *Neumol Pediatr*, 2020, 15: 330-338.
 33. Kelvin, A. y Halperin, S., "COVID-19 in children: the link in the transmission chain", *The Lancet*, 2020, 20: 633-634.
 34. Bialek, S., Gierke, R., Hughes, M., McNamara, L., Pilishvili, T. y Skoff, T., "Coronavirus disease 2019 in children: United States, February 12-April 2, 2020", *MMWR*, 2020, 69: 422-426.
 35. Organización Mundial de la Salud, "Therapeutics and COVID-19: living guideline". Disponible en: <https://www.who.int/publications/item/therapeutics-and-covid-19-living-guideline>. Consultado: 8 de diciembre de 2020.
 36. Organización Mundial de la Salud, "Therapeutics and COVID-19: living guideline. Corticosteroids for COVID-19". Disponible en: <https://www.who.int/publications/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>. Consultado: 8 de diciembre de 2020.
 37. Piechotta, V., Chai, K.L., Valk, S.J., Doree, C., Monsef, I., Wood, E.M. *et al.*, "Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review", *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, núm. 7, art. núm. CD013600. doi: 10.1002/14651858.CD013600.pub2. Consultado: 9 de diciembre de 2020.
 38. Montaño-Luna, V., Pacheco-Rosas, D., Vázquez-Rosales, J., Labra-Zamora, M., Pacheco-Fuentes, Y., Sámano-Aviña, M. *et al.*, "Manejo clínico de casos pediátricos de COVID-19", *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 2020: 1-13.
 39. Sharfstein, J. y Morphew, C., "The urgency and challenge of opening K-12 schools in the fall of 2020", *JAMA*, 2020, 324: 133-134.
 40. Centers for Disease Control and Prevention, "Prevent getting sick. Cloth-face-cover-guidance", Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/cloth-face-cover-guidance.html>. Consultado: 10 de agosto de 2020.
 41. Santoli, J., Lindley, M., DeSilva, M., Kharbanda, O., Daley, M., Galloway, L. *et al.*, "Effects of the COVID-19 pandemic on routine pediatric vaccine ordering and administration: United States, 2020", *MMWR*, 2020, 69: 591-593.
 42. Voysey, M., Costa, S., Madhi, S., Weckx, L., Folegatti, P., Aley, P. *et al.*, "Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK", *The Lancet*, 2020, 1-13. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1).