



Infección por SARS-CoV-2 en pediatría y sus implicaciones en el trasplante renal

SARS-CoV-2 infection and pediatric transplantation

José Alfredo Martínez Hernández,* Mara Medeiros†

* Instituto Mexicano de Trasplantes S.C. Hospital General de Cuernavaca, Servicios de Salud de Morelos. Cuernavaca, Morelos.

† Unidad de Investigación y Diagnóstico en Nefrología y Metabolismo Mineral Óseo. Hospital Infantil de México

«Federico Gómez». Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la UNAM. Ciudad de México, México.



RESUMEN

La infección por SARS-CoV-2 también afecta a la población pediátrica, quienes en su mayoría adquieren la enfermedad en el núcleo familiar. Si bien la enfermedad suele tener un curso más benigno en niños que en adultos, en México se ha reportado una mortalidad en edad pediátrica mayor que en USA y Europa, lo cual pudiera estar relacionado con la alta prevalencia de sobrepeso/obesidad y enfermedades crónicas relacionadas como diabetes mellitus e hipertensión que se gestan desde edad temprana. Recientemente se describió la asociación del síndrome de inflamación multisistémica y COVID-19 en niños, con curso grave. La pandemia afecta de manera particular a los pacientes con enfermedad renal crónica, ya que además de tener mayor riesgo de mala evolución, la actividad de trasplantes ha sido temporalmente suspendida en nuestro país, lo que incrementa el tiempo en lista de espera. Los pacientes que ya tienen un trasplante renal, al recibir medicamentos inmunosupresores a largo plazo, pueden no presentar manifestaciones floridas de la enfermedad y aun así tener malos desenlaces.

Palabras clave: SARS-CoV-2, pediatría, trasplante, enfermedad inflamatoria multisistémica, COVID-19.

ABSTRACT

SARS-CoV-2 infection also affects children, most of them acquire the virus by household contact. The COVID-19 disease in general has a benign course in children, with a higher proportion of mild symptoms than adults, nevertheless preliminary reports in Mexico show higher mortality rate in pediatric population than USA and Europe. This finding could be related to the high prevalence of overweight and obesity in Mexican children, and the chronic diseases driven by them such as diabetes and hypertension. The association between COVID-19 and multisystemic inflammatory syndrome was recently described in children with a severe presentation. The SARS-CoV-2 pandemic has special effects in children with kidney chronic diseases, because they have higher risk of bad outcomes and also because of the impact on transplant activity, that in Mexico has been withheld since March 2020, increasing the waitlist time. Transplant recipients are at risk of bad outcomes with COVID-19, since they receive chronic immunosuppression.

Keywords: SARS-CoV-2, pediatrics, transplantation, multi-inflammatory disease syndrome, COVID-19.

ANTECEDENTES

En diciembre de 2019 se inició una epidemia con un nuevo coronavirus en la ciudad de Wuhan, China, que fue llamado SARS-CoV-2, produce un síndrome de dificultad respiratoria llamado enfermedad por coronavirus (por sus siglas en inglés, COVID-19) y se ha convertido rápidamente en pandemia, con 177 países

afectados y al 29 de julio más de 666 mil muertes en el mundo, y en nuestro país más de 408,449 casos con más de 45 mil fallecimientos.¹

La prevalencia de infección en niños varía mucho de un país a otro, poniendo en evidencia las grandes diferencias en el acceso a la salud, también puede deberse a que la prueba se realiza únicamente en aquéllos que tienen más síntomas, o bien, a



que realmente tienen menor susceptibilidad a la infección.²

En un estudio realizado en Chicago en donde evaluaron las cargas virales en hisopados nasofaríngeos de 145 pacientes con síntomas leves a moderados de diferentes grupos etarios de un mes a 65 años, encontraron que los menores de cinco años tenían mayor carga viral que los demás grupos de edad, situación que se ha observado también con el virus sincicial respiratorio y que puede tener implicaciones para la reapertura de guarderías y escuelas.³

Fisiopatología y cronología de la infección por SARS-CoV-2 en México

El SARS-CoV-2 es un virus ARN encapsulado de simple cadena que pertenece a la familia de los *Coronaviridae*, de los cuales hay cuatro géneros: alfa, beta, gamma y delta. Siete coronavirus pertenecientes a los géneros alfa y beta afectan a humanos, cuatro de ellos son de amplia circulación y producen infecciones gastrointestinales y respiratorias leves que se autolimitan (229E, NL63, HKU1 y OC43).⁴

Algunos coronavirus afectan sólo a animales, incluyendo ganado, roedores, animales domésticos y aves; sin embargo, algunos han sido capaces de mutar y pasar del reservorio animal a los humanos y ocasionar brotes de infección con manifestaciones diversas, como sucedió en 2002 en Guangdong, China, donde uno ocasionó el síndrome de falla respiratoria aguda y por ello se le llamó SARS-CoV-1, por las siglas en inglés de «*Severe Acute Respiratory Syndrome*», y en 2009 apareció en Medio Oriente el MERS por las siglas de «*Middle East Respiratory Syndrome*» que al parecer se transmitió de camellos a humanos. Estos dos coronavirus tuvieron poca repercusión en pediatría, del SARS-CoV-1 no hay reportes de muertes en niños, sólo 5% ameritó internamiento y < 1% ventilación mecánica;⁵ del MERS hay pocos reportes, en una serie de 14 casos, nueve fueron asintomáticos, tres tuvieron síntomas leves y dos fallecieron, uno de ellos con síndrome nefrótico y el otro con fibrosis quística.⁶

La transmisión es directa por gotas respiratorias generadas por enfermos al estornudar o toser, indirecta por fómites y al tocarse los ojos y la cara, si bien, se puede encontrar en diversos fluidos no respiratorios como lágrimas. También se ha encontrado en heces e hisopados anales,^{7,8} así como en líquido peritoneal, lo cual tiene muchas implicaciones para los procedimientos quirúrgicos abdominales.⁹ Existen reportes de detección de SARS-CoV-2 en placenta, cordón umbilical

y leche materna, pero estos neonatos han sido negativos en el hisopado nasofaríngeo, o sea, de transmisión materno-fetal,¹⁰ pero a la fecha no encontramos reportes de transmisión por donación de sangre o trasplante de órganos. En China se reportó que 82% de los casos pediátricos habían adquirido la infección en el núcleo familiar por contacto con un adulto enfermo.¹¹

En nuestro país se detectó el primer caso de COVID-19 el 28 de febrero de 2020, el 30 de marzo se declaró estado de emergencia, todos los esfuerzos del sector salud han sido destinados a contender con la pandemia, lo que llevó a la reconversión de muchos hospitales. El Centro Nacional de Trasplantes emitió las primeras recomendaciones el 17 de marzo, que incluyeron la suspensión de la actividad de trasplantes hasta nuevo aviso según el semáforo que se actualiza periódicamente.

Cuadro clínico

La infección tiene diferentes fases: incubación –duración promedio cinco días–, prodrómica que dura de uno a siete días en los que los pacientes pueden o no ser sintomáticos, pero no hay evidencia de neumonía, pudiendo presentar fiebre, fatiga, dolores musculares, manifestaciones respiratorias leves (estornudos, rino-rrea, dolor faríngeo), diarrea, dolor abdominal, anosmia, disgeusia, dermatitis; la mayor parte de los casos se quedan en estas fases, pero algunos pacientes evolucionan a neumonía y puede haber tos y dificultad respiratoria, fiebre persistente, ataque al estado general; un porcentaje menor de pacientes evoluciona a la fase inmunológica, en la que hay choque, síndrome de dificultad respiratoria aguda y falla multiorgánica.¹²

Si bien la principal manifestación es respiratoria, 80% se recupera sin complicaciones, 14% presenta una forma grave de la enfermedad y 6% requiere cuidados intensivos. Alrededor de 2% de los casos son en menores de 19 años.² La mortalidad general varía de un país a otro, de 0.3 a 10%, existiendo grupos de riesgo para desarrollar cuadros graves con mayor mortalidad, como son edad avanzada, hipertensión arterial, cardiopatías, asma y diabetes mellitus.

No sabemos aún cuál será el impacto de estos padecimientos en el balance total de la pandemia en México y su relación con la mortalidad, preocupa la alta prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños mexicanos, 33% según la encuesta ENSANUT 2016, y también han aumentado las enfermedades crónicas como la diabetes tipo 2 y la hipertensión en población pediátrica.¹³

Ramírez-Ramírez y colegas reportaron las características epidemiológicas de 108 niños mexicanos con COVID-19 del 28 de febrero a abril de 2020, los grupos de edad más afectados fueron los menores de un año y los adolescentes, 84% fueron casos leves, 16% fueron hospitalizados, teniendo como factores de riesgo diabetes, asma, inmunosupresión y enfermedad cardíaca, la mortalidad en este reporte temprano era menor de 1%.¹⁴

Con base en los datos publicados el 29 de julio de 2020 por la Dirección General de Epidemiología (<https://www.gob.mx/salud/documentos/datos-abiertos-152127>), había 408,449 casos confirmados, de los cuales 10,268 eran en menores de 18 años en México, lo que representa 2.5% del total de casos a nivel nacional (Tabla 1), de estos pacientes pediátricos 8,700 fueron tratados en forma ambulatoria (84.7%), 170 requirieron intubación (1.65%) y 160 fallecieron, la mortalidad de 1.55% es mayor a la reportada en Estados Unidos, en donde varía de 0 a 0.8% según el estado¹⁵ y en Europa, quienes en forma multicéntrica reportan 0.69%.¹⁶ La mediana de edad fue menor en los pacientes fallecidos (3 vs 11 años, Mann Whitney $p < 0.0001$). Esto también contrasta con el estudio europeo, en donde los decesos fueron en mayores de 10 años. Cabe resaltar que, en el reporte proporcionado

por la Academia Americana de Pediatría, sólo 44 estados y la ciudad de Nueva York proporcionaron datos para mortalidad, pero la definición de paciente pediátrico varió de un estado a otro, algunos incluyeron de 0-14, también hubo de 0-17, 0-18, 0-19, 0-20 y 0-24 años,¹⁶ y el reporte de UNICEF incluye a menores de 20 años.²

Al estudiar las comorbilidades reportadas en los niños mexicanos con COVID-19 al 29 de julio de 2020, los pacientes finados tuvieron una proporción significativamente mayor de diabetes, uso de inmunosupresión, hipertensión, enfermedad cardiovascular y enfermedad renal crónica (Tabla 1). Los pacientes en hemodiálisis tienen mayor riesgo de adquirir la infección y no siempre presentan un cuadro clínico florido y aun así ponerse graves.¹⁷ En cuanto a la obesidad, los pacientes fallecidos tuvieron 7.5% mientras que los vivos 4.4%, lo cual aún no es estadísticamente significativo ($p = 0.06$), habrá que ver la evolución de esta variable conforme avanza la pandemia.

El SARS-CoV-2 entra al organismo a través de la enzima convertidora de angiotensina ligada a membrana ECA2, que se localiza en boca, lengua, pulmones, sistema cardiovascular, riñón, intestino y sistema nervioso. Uno de los órganos que es frecuentemente afectado en los casos graves es el riñón, Cheng y colaboradores re-

Tabla 1: Análisis de los datos pediátricos reportados por la Secretaría de Salud al 29 de julio de 2020, casos pediátricos confirmados en la República Mexicana.

	Vivos n = 10,108 (98.4%)	Defunciones n = 160 (1.56%)	Todos n = 10,268 (100%)	p*
Edad en años (mediana, percentil 25 y 75)	11 (5-15)	3 (0.25-11)	11 (5-15)	< 0.0001
Grupos etarios, n (%)				
< 1	805 (8)	40 (15.4)	845 (8.2)	
1-4	1,563 (15.5)	48 (30)	1,611 (15.7)	
5-9	1,803 (17.8)	20 (12.5)	1,823 (17.8)	
10-14	2,911 (28.8)	28 (17.5)	2,939 (28.6)	
15-17	3,026 (29.9)	24 (15)	3,050 (29.7)	
Sexo, n (%)				0.97
Masculino	5,073 (50.2)	81 (50.6)	5,154 (50.1)	
Femenino	5,035 (49.8)	79 (49.3)	5,114 (49.8)	
Comorbilidades, n (%)				
Diabetes	64 (0.63)	5 (3.1)	69 (0.67)	< 0.0001
Asma	358 (3.54)	2 (1.25)	360 (3.5)	0.13
Inmunosupresor	237 (2.34)	16 (10)	253 (2.5)	< 0.0001
Hipertensión	77 (0.76)	7 (4.3)	84 (0.81)	< 0.0001
Cardiovascular	113 (1.1)	6 (3.7)	119 (1.15)	< 0.0001
Obesidad	452 (4.4)	12 (7.5)	464 (4.5)	0.06
Enfermedad renal crónica	60 (0.59)	5 (3.1)	65 (0.63)	0.0002

* Valor de p obtenido por Mann Whitney o χ^2 .

portaron a 701 pacientes que fueron hospitalizados en Wuhan, de los cuales 43.9% presentaban proteinuria al ingreso y 26.5% hematuria, 5.1% desarrollaron LRA y 16.1% fallecieron.¹⁸ En los hallazgos de autopsia de 26 pacientes que murieron por un síndrome respiratorio, se encontró en todos los casos daño tubular agudo proximal con pérdida del borde en cepillo y vacuolización no isométrica. En la microscopia electrónica se encontró SARS-CoV-2 en el epitelio tubular y en los podocitos. Otro hallazgo frecuente fue la obstrucción de eritrocitos en el glomérulo y capilares peritubulares, sin plaquetas, trombos de fibrina o necrosis fibrinoide. Se observaron cilindros pigmentados en algunos pacientes con rhabdomiólisis aparente y CPK elevada.¹⁹

En la fisiopatología del daño renal se menciona el daño citopático directo del coronavirus, en los podocitos y en las células del túbulo proximal que expresan ECA2.²⁰

La ECA es parte fundamental del sistema renina-angiotensina aldosterona, que regula la presión sanguínea y el balance de electrolitos. La ECA1 y su homólogo, ECA2,²¹ constituyen dos ramas que se contraponen en la regulación de la presión arterial. Ambas enzimas son carboxipeptidasas de membrana y tienen varias funciones además de angiotensinasas. El papel más relevante de ECA es la conversión de angiotensina I (Ang-I) a angiotensina II (Ang-II), un péptido vasoactivo potente que aumenta la presión. En contraste, ECA2 tiene el efecto opuesto de ECA a través de dos mecanismos: conversión de Ang-I en angiotensina 1-9, que se convierte por ECA en el péptido vasodilatador Angiotensin 1-7 (Ang 1-7), y la conversión de Ang-II en Ang 1-7.

En abril de 2020 se describió en Reino Unido la asociación de un síndrome inflamatorio multisistémico con la infección por COVID-19, parecido al síndrome de Kawasaki por presentar fiebre, exantema, enantema, signos y síntomas cardíacos y elevación de marcadores inflamatorios, con choque tóxico.²²

Aspectos inmunológicos de la infección por SARS-CoV-2 en niños

Existen varias hipótesis del porqué los niños infectados con SARS-CoV-2 tienen síntomas menos graves. Una posible explicación son las diferencias en el sistema inmunitario entre niños y adultos. Los modelos de ratones con infecciones por SARS-CoV muestran que las células T CD4 y CD8, así como los anticuerpos, juegan un papel importante en la eliminación del virus. Los niños tienen una respuesta inmune innata más

fuerte, una mayor proporción de linfocitos totales y un mayor número absoluto de células T y B, así como células asesinas naturales, lo que podría ayudar a combatir el virus. Sin embargo, a menudo se describe que los niños tienen un sistema inmune inmaduro, y para infecciones por otros virus del tracto respiratorio, por ejemplo, virus sincicial respiratorio o gripe, los bebés y los niños tienen un riesgo más alto de enfermedad grave y hospitalización. Esto sugiere que la inmunidad protectora contra el SARS-CoV-2 difiere de la de otros virus respiratorios comunes. Además, los niños tienen una respuesta a las citocinas menos proinflamatoria y son menos propensos a desarrollar el síndrome de dificultad respiratoria aguda. Por lo tanto, es posible que la tormenta de citocinas que juega un papel importante en la patogénesis del COVID-19 severo en adultos, se atenúe en este grupo de edad. El segundo factor que puede contribuir a la reducción de la gravedad del COVID-19 es la menor prevalencia en los niños de las comorbilidades que se han asociado con enfermedades graves, como diabetes, problemas crónicos de pulmón, corazón, riñón o hipertensión arterial. Se menciona que la tercera explicación potencial para los síntomas más leves de infecciones por SARS-CoV-2 en los niños se debe a que los coronavirus circulantes comunes son frecuentes en este grupo de edad, responsables de aproximadamente 8% de las infecciones agudas del tracto respiratorio. La inmunidad preexistente y los anticuerpos de reacción cruzada contra el SARS-CoV-2 pueden desempeñar un papel protector.

A pesar de que la mayoría de las personas desarrollan anticuerpos contra los coronavirus de circulación común durante la infancia, se producen reinfecciones más adelante en la vida, lo que sugiere una inmunidad vacilante contra los coronavirus y una mayor susceptibilidad en los adultos. La cuarta explicación potencial es la mucosa más gruesa de los niños, lo que podría limitar la colonización por virus y bacterias, y la colonización y el crecimiento del SARS-CoV-2 a través de interacciones microbianas y la competencia. Una quinta hipótesis es que los niños generalmente son infectados por un adulto, lo que significa que están infectados por una segunda o tercera generación del virus. Para el SARS y el MERS-CoV, se ha descrito que estas generaciones siguientes tienen una patogenicidad disminuida. La sexta explicación potencial está relacionada con su receptor, la ECA2, que es uno de los principales receptores para la entrada de SARS y SARS-CoV-2 en células humanas. Se ha postulado que los niños tienen menos receptores ECA2 con menor afinidad en comparación con los adultos y, por

lo tanto, podrían verse menos afectados por el SARS-CoV-2. ECA2 es importante para regular la respuesta inmune, especialmente en los pulmones. En estudios con animales, se ha demostrado que protege contra el SARS-CoV y la lesión pulmonar asociada con la influenza. La interacción entre la concentración de ECA2 y el número y la afinidad del receptor de ECA2 es probablemente compleja y también puede estar influenciada por la genética.²³

Tratamiento

No existe tratamiento específico para el SARS-CoV-2. Los niños con manifestaciones leves son tratados con medicamentos sintomáticos (paracetamol, electrolitos orales, etcétera). En el estudio multicéntrico europeo que reporta la evolución en 582 niños con PCR positiva para SARS-CoV-2, 48 requirieron ingreso en terapia intensiva, 40 recibieron hidroxiclороquina (7%), 17 remdesivir (3%), seis lopinavir-ritonavir (1%), en tres oseltamivir (0.5%), y con relación al tratamiento inmunomodulador 22 (4%) recibieron esteroides sistémicos, siete inmunoglobulina intravenosa (1.4%), cuatro tocilizumab, un inhibidor de IL-6 (0.68%), tres anakinra-antagonista del receptor de interleucina 1- (0.5%) y uno siltuximab (anti-IL6) (< 0.5%).¹⁶

Específicamente en pacientes con trasplante renal se ha recomendado, al igual que con otras infecciones virales, el reducir o suspender el antiproliferativo (mifofenolato de mofetil o azatioprina) y si el paciente está muy grave, retirar tanto el antiproliferativo como el inhibidor de calcineurina y proporcionar una dosis mayor de esteroides.²⁴

Al igual que la recomendación hecha para adultos de continuar el tratamiento hipotensor, los niños que reciben inhibidores del receptor de angiotensina no deben suspender el tratamiento a menos que presenten choque.²⁵

REFERENCIAS

1. Secretaría de Salud. Conferencia de prensa informe diario sobre coronavirus. Gobierno de México. Disponible en: <https://coronavirus.gob.mx/2020/07/29/conferencia-29-de-julio/2020>.
2. Idele PA, Anthony D, Mofenson LM, Requejo J, You D, Luo C et al. The evolving epidemiologic and clinical picture of SARS-CoV-2 and COVID-19 disease in children and young people. UNICEF Office of Research; July 2020. Available in: <https://www.unicef-irc.org/publications/pdf/Evolving-Epidemiologic-Clinical-Picture-SARS-CoV2-COVID-19-Children-Young-People.pdf>; 2020.
3. Heald-Sargent T, Muller WJ, Zheng X, Rippe J, Patel AB, Kociolek LK. 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.
4. Rajapakse N, Dixit D. Human and novel coronavirus infections in children: a review. *Paediatr Int Child Health.* 2020; 1-20.
5. Hon KL, Leung CW, Cheng WT, Chan PK, Chu WC, Kwan YW et al. Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children. *Lancet.* 2003; 361 (9370): 1701-1703.
6. Thabet F, Chehab M, Bafaqih H, Al Mohaimeed S. Middle East respiratory syndrome coronavirus in children. *Saudi Med J.* 2015; 36 (4): 484-486.
7. Parasa S, Desai M, Thoguluva Chandrasekar V, Patel HK, Kennedy KF, Roesch T et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms and fecal viral shedding in patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2020; 3 (6): e2011335.
8. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA.* 2020.
9. Cocolini F, Tartaglia D, Puglisi A, Lodato M, Chiarugi M. SARS-CoV-2 is present in peritoneal fluid in COVID-19 patient. *Ann Surg.* 2020; 1-4.
10. Eglöf C, Vauloup-Fellous C, Picone O, Mandelbrot L, Roques P. Evidence and possible mechanisms of rare maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2. *J Clin Virol.* 2020; 128: 104447.
11. Zimmermann P, Curtis N. COVID-19 in children, pregnancy and neonates: a review of epidemiologic and clinical features. *Pediatr Infect Dis J.* 2020; 39 (6): 355-368.
12. Sifuentes-Rodríguez E, Palacios-Reyes D. COVID-19: the outbreak caused by a new coronavirus. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2020; 77 (2): 47-53.
13. Perez-Herrera A, Cruz-Lopez M. Childhood obesity: current situation in Mexico. *Nutr Hosp.* 2019; 36 (2): 463-469.
14. Ramírez-Ramírez FJ, Angulo-Castellanos E, Gutiérrez-Padilla JA, Luévanos-Velásquez A. Epidemiology of pediatric COVID-19 in Mexico: a first sight. *Revista Médica MD.* 2020; 11 (3): 131-135.
15. American Academy of Pediatrics. Children and COVID-19: State level data report. 2020. Available in: <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report/>
16. Gotzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julian A, Lanaspá M, Lancellata L, Calo Carducci FI et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020.
17. Vega-Vega O, Arvizu-Hernández M, Dominguez-Cherit JG, Sierra-Madero J, Correa-Rotter R. Prevention and control of SARS-CoV-2 (Covid-19) coronavirus infection in hemodialysis units. *Salud Publica Mex.* 2020; 62 (3): 341-347.
18. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020; 97 (5): 829-838.
19. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest.* 1990; 86 (4): 1343-1346.
20. Martínez-Rojas MA, Vega-Vega O, Bobadilla NA. Is the kidney a target of SARS-CoV-2? *Am J Physiol Renal Physiol.* 2020; 318 (6): F1454-F1462.
21. Durvasula R, Wellington T, McNamara E, Watnick S. COVID-19 and kidney failure in the acute care setting: our experience from Seattle. *Am J Kidney Dis.* 2020.

22. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York state. *N Engl J Med.* 2020; 383 (4): 347-358.
23. Zhao J, Zuo J, Wang X, Lin J, Yang Y, Zhou J et al. GeoChip-based analysis of microbial community of a combined nitrification-anammox reactor treating anaerobic digestion supernatant. *Water Res.* 2014; 67: 345-354.
24. Akalin E, Azzi Y, Bartash R, Seethamraju H, Parides M, Hemmige V et al. Covid-19 and kidney transplantation. *N Engl J Med.* 2020; 382 (25): 2475-2477.
25. South AM, Brady TM, Flynn JT. ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2), COVID-19, and ACE inhibitor and Ang II (angiotensin II) receptor blocker use during the pandemic: the pediatric perspective. *Hypertension.* 2020; 76 (1): 16-22.

Financiamiento: Protocolo HIM/2020/022.

Correspondencia:

Mara Medeiros

Hospital Infantil de México «Federico Gómez».
Calle Dr. Márquez Núm. 162,
Col. Doctores, 06720,
Alcaldía de Cuauhtémoc,
Ciudad de México, México.
Teléfono: 52 55 52-28-99-17, ext. 4410
E-mail: medeiro.mara@gmail.com

www.medigraphic.org.mx