

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD POR CORONAVIRUS 2019 EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO

ARTÍCULO DE REVISIÓN

RESUMEN

Gissela Cárdenas, Dra.

Médico Tratante Servicio de Pediatría
Hospital General Latacunga IESS
ORCID: 0000-0001-5342-5983

Nancy Muñoz, Dra, MsC.

Médico Tratante Servicio de Infectología
Hospital Pediátrico "Baca Ortiz"

Año
2021

ANTECEDENTES: Desde el primer caso de infección causada por SARS-CoV-2 (Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Grave) registrado en Wuhan (provincia Hubei, China), en diciembre de 2019, se desencadenó una catástrofe en los sistemas de salud a nivel mundial; ya que se generó una pandemia que afectó a individuos de todas las edades. La presentación clínica y las características epidemiológicas de esta infección se han ido identificando a medida que se han publicado nuevos datos.

OBJETIVO: Proporcionar una descripción actualizada sobre las manifestaciones clínicas, hallazgos de laboratorio y de imagen de la COVID-19 en pacientes pediátricos.

METODOLOGÍA: Se efectuó una búsqueda de literatura científica, utilizando las bases de datos PubMed y Google Scholar, sobre estudios realizados en menores de 19 años con infección por SARS-CoV-2 confirmado. Se incluyeron 45 estudios.

CONCLUSIONES: Hasta el momento la evidencia demuestra que los niños/as, y adolescentes con COVID-19 tienen ciertas características propias en relación con los adultos. La enfermedad generalmente es leve a moderada o pueden ser asintomáticos, sin embargo, también se han identificado casos graves y con complicaciones, requiriendo hospitalización o inclusive cuidados intensivos. Aunque los hallazgos clínicos en los niños son diversos, siendo un gran porcentaje asintomáticos, la fiebre y la tos son los síntomas más notificados. Los hallazgos de laboratorio comunes fueron glóbulos blancos normales en la mayoría de los casos, seguidos de linfocitosis/linfopenia y creatina-quinasa MB elevada. Las características de imagen más frecuentes fueron imágenes normales y en ocasiones opacidades típicas en vidrio deslustrado en la radiografías o tomografía de tórax.

Palabras claves: COVID-19; SARS-CoV-2; Niño; Signos y Síntomas; Diagnóstico.

ABSTRACT

BACKGROUND: Since the first case of infection caused by SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) reported in Wuhan

ISSN:2737-6486

Gissela Cárdenas, Dra.

Treating Physician Pediatric Department
Latacunga General Hospital IESS
ORCID: 0000-0001-5342-5983

Nancy Muñoz, Dra, MsC.

Treating Physician Infectology Department
Pediatric Hospital "Baca Ortiz"

Year
2021

ISSN:2737-6486

(Hubei province, China), in December 2019, a catastrophe was triggered in health systems worldwide as a pandemic affecting individuals of all ages. The clinical presentation and epidemiological characteristics of this infection have been identified as new data have been published.

OBJECTIVE: To provide an updated description of the clinical manifestations, laboratory and imaging findings of COVID-19 in pediatric patients.

METHODOLOGY: A search of the scientific literature was carried out, using the PubMed and Google Scholar databases, on studies carried out in children under 19 years of age with confirmed SARS-CoV-2 infection, 45 studies were included.

CONCLUSIONS: So far, the evidence shows that children and adolescents with COVID-19 have certain characteristics of their own in relation to adults. The disease is generally mild to moderate or may be asymptomatic, however, severe cases and complications have also been identified, requiring hospitalization or even intensive care. Although the clinical findings in children are diverse, with a large percentage being asymptomatic, fever and cough are the most reported symptoms. Common laboratory findings were normal white blood cells in most cases, followed by lymphocytosis/lymphopenia and elevated creatine kinase MB. The most frequent imaging features were normal images and sometimes typical ground-glass opacities on chest radiographs or tomography.

Key words: COVID-19; SARS-CoV-2; Child; Signs and Symptoms; Diagnosis.

INTRODUCCIÓN

El SARS CoV2 (Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Grave), causante de la enfermedad COVID-19, ha sido el centro de atención mundial desde su descubrimiento en Wuhan, provincia de Hubei, China, en diciembre de 2019. Dada su rápida transmisión, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró su brote como Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (ESPII) el 30 de enero de 2020 ⁽¹⁾ para luego ser catalogada como pandemia el 11 de marzo del mismo año. ⁽²⁾ Desde entonces se considera a la enfermedad como un significativo acontecimiento de salud pública con devastadores efectos en la economía global; es más, el mundo ha experimentado varias olas de infección, al tiempo que han aparecido variantes más contagiosas, pese a la gran difusión de medidas preventivas hacia la población. Los casos siguen en aumento, el nivel de contagio no disminuye y las tasas de morbilidad son indudablemente altas.

China, en los primeros meses de pandemia, reportó solamente un 5,8% de casos severos, o críticos, en niños versus un 18,5% en adultos ⁽¹⁾; en cambio, Italia mostró tan sólo un 1% de niños graves y 1% críticos. ⁽²⁾ Sin embargo, al inicio del año 2021 se vio un progresivo incremento de casos, ya que posiblemente se realizaron pruebas a más niños a medida que aumentó la disponi-

bilidad de las mismas. Hacia el 1 de noviembre del año 2020, el Ministerio de Salud Pública de Chile ⁽³⁾ notificó un 9,9% de casos en niños, niñas y adolescentes, dato que concuerda con la evolución epidemiológica de otros países en el continente. Es así que la Academia Americana de Pediatría informó que el 9% de todos los casos de COVID-19 en su país correspondió a este segmento de la población.

Una tendencia muy parecida se observa en Ecuador, con una prevalencia de 6,3% de casos en menores de 19 años según datos del Ministerio de Salud Pública (MSP) ⁽⁴⁾, con la siguiente distribución: 0,2% en niños de 0 a 11 meses de edad, 0,4% de 1 a 4 años, 0,8% de 5 a 9 años, 1,6% entre 10 y 14 años; y, 3,3% de 15 a 19 años. De tal manera, las tasas de hospitalización son mucho menores comparadas con las de adultos.

Los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos ⁽⁵⁾, han indicado que, entre los casos confirmados por laboratorio en menores de 20 años, la tasa de hospitalización osciló entre 2,5 y 4,1%; de éstos, alrededor del 33% requirió cuidados intensivos y el 6% requirió ventilación mecánica invasiva. Bailey et al. ⁽⁶⁾, reportan en un gran estudio retrospectivo que la tasa de

mortalidad en la población pediátrica de Estados Unidos es del 0,2%. Liguoro et al. ⁽⁷⁾, en cambio, notifican que la mortalidad global estimada fue del 0,08%. En contraste, también existen datos alarmantes como se observa en una investigación llevada a cabo en un hospital de atención terciaria en la India, donde Singh et al. ⁽⁸⁾, informan una tasa de mortalidad del 11,4% agravado por la desnutrición y comorbilidades subyacentes presentes en la mayoría de infantes ingresados con COVID-19. población pediátrica de Estados Unidos es del 0,2%. Liguoro et al. ⁽⁷⁾, en cambio, notifican que la mortalidad global estimada fue del 0,08%. En contraste, también existen datos alarmantes como se observa en una investigación llevada a cabo en un hospital de atención terciaria en la India, donde Singh et al. ⁽⁸⁾, informan una tasa de mortalidad del 11,4% agravado por la desnutrición y comorbilidades subyacentes presentes en la mayoría de infantes ingresados con COVID-19. Como se ve, esta es una enfermedad

infecciosa de rápida transmisibilidad que también afecta a la población infantil, con evidencia de cuadros clínicos asintomáticos, leves y graves.

En la práctica diaria, el cuadro clínico es fundamental por lo que se debe abordarlo y reconocerlo a tiempo, con el fin de orientar el diagnóstico hacia un adecuado tratamiento de los niños infectados con SARS-CoV-2. Se evidencia que las complicaciones más usuales han ocurrido por el retraso en el diagnóstico, considerando que la infección en ellos es menos severa que en los adultos.

El objetivo de este artículo es proporcionar una descripción actualizada sobre las manifestaciones clínicas, hallazgos de laboratorio y características de imagen de la enfermedad COVID-19 reportadas en la población pediátrica hasta agosto de 2021.

METODOLOGÍA

Se buscó literatura científica en PubMed y Google Scholar, incluyendo series de casos, ensayos clínicos, estudios observacionales, revisiones sistemáticas y meta análisis, con los siguientes criterios de inclusión:

- (a) Pacientes estudiados de 0-19 años;
- (b) Casos de COVID-19 confirmados por laboratorio; y,
- (c) Descripción de manifestaciones clínicas, pruebas de laboratorio y exámenes radiológicos.

En el mismo sentido, los términos de búsqueda incluyeron los siguientes descriptores de Salud

(MeSH, Medical Subject Headings) tanto en inglés como en español: ("coronavirus" OR "COVID-19" OR "SARS-CoV-2" AND ("pediatrics" OR "neonates" OR "children") AND ("signs" OR "symptoms" OR "symptomatic") AND ("diagnosis" OR "laboratory" OR "diagnostic imaging").

Los artículos se filtraron por el título, texto completo y por el resumen. Se encontraron en total 62 artículos afines, publicados desde que el nuevo coronavirus fue identificado hasta el mes de agosto de 2021; siendo relevantes solo 45 de estos. Se citaron el 100 % de estudios publicados en el año 2021.

PARTICULARIDADES PEDIÁTRICAS

Paradójicamente, ante las habituales predicciones de vulnerabilidad, los niños demostraron ser un grupo poco afectado, tanto en términos de prevalencia como de gravedad y mortalidad, aun cuando se han presentado casos en todos los grupos etarios desde recién nacidos hasta adolescentes, concentrándose el mayor número de casos de enfermedad severa en los menores a un año de edad. ^(9,10)

En comparación con los adultos, es más probable que no presenten síntomas o no los desarrollen de manera grave, asociándose a tasas de letalidad mucho más bajas ^(11,12), y la fuente de infección más común es la exposición a miembros del hogar con Covid-19 confirmado. ⁽¹³⁾ En cuanto al género, Patel⁽¹⁴⁾ en su revisión, que incluyó 2914 pacientes pediátricos, reporta más varones enfermos que mujeres, siendo el 56%; lo que coincide con el reporte de Liguoro et al ⁽⁷⁾, en el que de 7480 niños, el

52.1% de infectados fueron hombres. De acuerdo a los datos revisados, el periodo de incubación varía entre 2 y 7 días, llegando hasta los 14, en algunos casos.

Es importante destacar que, desde el punto de vista epidemiológico, los niños con infección asintomática pueden desempeñar un papel trascendental en la propagación del SARS-Cov-2.

Además, se ha visto que los infantes también pueden ser transmisores por un tiempo más prolongado que los adultos; mediante la eliminación del virus por secreciones respiratorias y heces. ^(11,15)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Entre los diferentes signos y síntomas reportados en todas las edades, lo más comunes son los siguientes: fiebre, tos habitualmente seca, fatiga, rinorrea, congestión nasal, eritema faríngeo, cefalea/irritabilidad, mialgia, cianosis, disnea, hiporexia, hipoactividad, rechazo al alimento, diarrea y otros síntomas gastrointestinales (náusea, vómito y dolor abdominal); también se señalan conjuntivitis, exantema maculo-papular generalizado, pérdida del olfato o el gusto y signos neurológicos que incluyeron estado epiléptico, encefalitis/encefalopatía, síndrome/variantes de Guillain-Barré, síndrome desmielinizante agudo, corea, psicosis y ataque isquémico transitorio. ⁽⁵⁾

Correspondiendo la mayoría de estas manifestaciones a una afectación respiratoria, seguida de la sistémica, digestiva y neurológica. Aunque los descubrimientos clíni-

cos sobre el COVID-19 son diversos, los síntomas notificados con mayor frecuencia son la fiebre y la tos ^(7,9,14,16-19).

Estos se superponen a muchos otros síndromes clínicos frecuentes en pediatría, tales como neumonía, bronquiolitis, gastroenteritis, entre otros. ⁽²⁰⁾ De la misma manera, son menos reportados los respiratorios como odinofagia, rinorrea, estornudos y congestión nasal. ⁽¹⁴⁾ Se ha visto que los signos gastrointestinales pueden presentarse solos y con mayor frecuencia en comparación con los adultos, principalmente diarrea, vómito y dolor abdominal. ⁽²¹⁾

Varios son los estudios publicados en referencia a las características clínicas en los niños hospitalizados por COVID-19; sin embargo, se detallan a continuación los más relevantes y que afectan a la mayoría de pacientes (Tabla 1).

Tabla 1. Principales manifestaciones clínicas

PREVALENCIA REPORTADA EN LOS ESTUDIOS		
1.	Fiebre	25-59%
2.	Tos	25-49%
3.	Síntomas gastrointestinales	12-15.2%
4.	Disnea	11-14%
5.	Síntomas nasales	11,2-13,7%

Elaborado por: Cárdenas, Muñoz (2021)

Cui et al. ⁽⁹⁾, en un meta análisis con 5829 pacientes pediátricos, realizado desde el 25 de diciembre de 2019 hasta el 30 de abril de 2020, revelan que las manifestaciones clínicas típicas fueron la fiebre (51%) y tos (41%). Al igual que Liguoro et al. ⁽⁷⁾, en un estudio con una muestra de 7480 niños, expone que la fiebre (51,6%) y tos (47,3%) fueron los síntomas reportados con mayor frecuencia. Patel ⁽¹⁴⁾ también reporta que, el 48% de casos presentaron tos y un 47% fiebre, incluyendo otros como la odinofagia en un 28,6%, congestión nasal 13,7%, vómitos y diarrea 10,1%.

Finalmente, Souza et al. ⁽¹⁶⁾ en su estudio con 1124 casos, concluyó que la fiebre fue el síntoma más prevalente (47,5%), seguido de tos (41,5%), síntomas nasales (11,2%), diarrea (8,1%) y náuseas / vómitos (7,1%). Además, menciona, que un 36,9% de niños fueron diagnosticados con neumonía y un 10,9 % con infecciones respiratorias altas. Cabe mencionar que en Ecuador se muestran datos similares. De 51 niños con infección por el virus SARS- CoV-2 confirmada en hisopado nasofaríngeo,

atendidos en el servicio de Emergencia Pediátrica del Hospital General IESS del Sur de Quito, entre los meses de abril a junio del 2020; Vaca et al. ⁽¹⁰⁾ expone entre sus resultados principales que los síntomas respiratorios se presentaron en el 82,4% de casos y otros síntomas en el 17,6% restante. El 68,6% (35 pacientes) tuvieron fiebre y tos, mientras que las manifestaciones digestivas, neurológicas y sistémicas fueron menos frecuentes.

Asimismo, según los datos del Departamento de Estadística del Hospital Pediátrico Baca Ortiz ⁽²²⁾ (en el periodo enero – mayo del 2021), de 86 pacientes ingresados con prueba PCR positiva se obtuvieron los siguientes resultados: 29% presentó fiebre, 17% tuvieron síntomas respiratorios graves, 17% requirieron oxígeno, 14% tenían síntomas gastrointestinales que ameritaron hospitalización, 3% con deshidratación, 2% lesiones en mucosas y piel y 2% con síntomas neurológicos. Además, el 9 % reportaron contacto con COVID y el 7% fueron descubiertos por protocolo quirúrgico. A diferencia de lo mostrado en los anteriores

estudios, James et al. ⁽²³⁾, en una cohorte de 2.463 niños canadienses quienes fueron sometidos a la prueba para identificar SARS-CoV-2 en el medio comunitario, cerca del 64 % reportaron síntomas. Entre los niños sintomáticos, el olfato o el gusto alterados, las náuseas, vómitos y el dolor de cabeza se asociaron más con este virus que otros síntomas; la tos, rinorrea, congestión nasal, dolor de garganta y fiebre fueron comunes en los niños sin la infección.

De acuerdo a lo reportado, las manifestaciones clínicas en los niños tienen sus peculiaridades en comparación con los adultos. Se considera que la fiebre y los síntomas respiratorios, aunque se presentan ampliamente, no deben considerarse un sello distintivo de COVID-19 en los infantes.

Por otro lado, cabe recalcar que, en abril de 2020 hubo una alerta máxima sobre una nueva entidad patológica grave en niños relacionada con COVID-19, las características clínicas incluyeron signos de choque tóxico y Kawasaki like. Este síndrome emergente fue denominado por la OMS como Síndrome Inflamatorio Multisistémico en niños

(MIS C, por sus siglas en inglés), a mediados del mes de mayo de 2020. ⁽²⁴⁾

Este no se aborda en este artículo, pero se reportan algunos hallazgos clínicos graves que según la evidencia pueden estar altamente relacionados. Los hallazgos cutáneos similares a Kawasaki, se han informado con poca frecuencia y no están bien caracterizados; incluyen erupciones maculo papulares, urticarianas y vesiculares, live-do reticularis transitoria y nódulos de color púrpura rojizo en los dedos. ⁽²⁵⁾

LaRovere et al. ⁽²⁶⁾, en una serie de casos multicéntricos con 1695 niños estadounidenses (<21 años) hospitalizados con infección documentada (36% con síndrome inflamatorio multisistémico), reportan que 365 (22%) tenían afectación neurológica, la misma que fue transitoria en el 88% de casos. A diferencia del 12% de pacientes que desarrollaron condiciones potencialmente mortales incluida la encefalopatía grave, accidente cerebrovascular, infección, variantes de Guillain-Barré y edema cerebral fulminante agudo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La COVID-19 ha resultado ser más leve en los niños que en los adultos, no obstante, se han notificado casos graves, incluidos casos mortales. La mayoría de los niños presentan una infección asintomática, una enfermedad leve o moderada y un menor porcentaje enferman gravemente; en general se recuperan en una o dos semanas. ^(11,16,17,27-29) (Tabla 2). Los síntomas en los niños pueden pasar desapercibidos antes del diagnóstico.

Chang et al. ⁽³⁰⁾, en una revisión sistemática que incluyó nueve series de casos muestra que la gravedad de la enfermedad fue principalmente de leve a moderada (98%). Solo el 2% recibieron cuidados intensivos. Hay un 26% de niños asintomáticos. Esto coincide con la revisión de Souza et al. ⁽¹⁶⁾, en la que se clasificó la gravedad de la enfermedad en 1117 pacientes: 14,2% asintomáticos, 36,3% leves, 46% moderados, 2,1% graves y 1,2% críticos.

Cui et al. ⁽⁹⁾, también manifiesta que la clasificación de la enfermedad varió como: 20% asintomático, 33% leve y 51% moderada.

Entre los niños menores de 1 año, los casos críticos representan el 14% siendo este un dato preocupante.

No se ha clarificado por qué la COVID-19 resulta ser menos prevalente y grave en los niños que en los adultos, entre las posibilidades se cree que los niños puedan tener una respuesta inmune menos intensa.

En los niños pequeños se considera también que la interferencia viral en el aparato respiratorio conduciría a una carga viral más baja; se menciona asimismo la protección dada por las vacunas, una diferente expresión del receptor de la enzima convertidora de angiotensina ⁽²⁾, vasos sanguíneos íntegros y la presencia de anticuerpos con reactividad cruzada. ⁽⁵⁾

Se cree que el síndrome caracterizado por una activación de las células T a gran escala con una producción masiva de citoquinas proinflamatorias a partir de células T y de macrófagos, juega un papel cardinal en la patogenia de las infecciones graves por COVID-19.

Tabla 2. Clasificación clínica de la enfermedad

		PREVALENCIA REPORTADA EN LOS ESTUDIOS
Asintomática	Sin síntomas clínicos o alteraciones radiológicas. Prueba para SARS-CoV-2 positiva.	14,2 -35%

		PREVALENCIA REPORTADA EN LOS ESTUDIOS
Leve	Tos seca, rinorrea, estornudos, febrícula, malestar general, mialgias, odinofagia. Congestión faríngea, auscultación pulmonar normal Náuseas, vómitos y diarrea	33-49%
Moderada	Neumonía. Fiebre, tos seca que se torna productiva. Crepitantes a la auscultación pulmonar No tienen síntomas ni signos clínicos, pero sí neumonía a la radiografía o tomografía pulmonar.	39,6-51%
Grave	Disnea y dificultad respiratoria. Requerimiento de oxígeno suplementario.	2,1-5,1%
Crítica	Progresión rápida a una insuficiencia respiratoria, SDRA, shock, miocardiopatía, coagulopatía, encefalopatía, daño renal.	1,2-4%

Adaptado de la Academia Americana de Pediatría, 2020
Elaborado por: Cárdenas, Muñoz (2021)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los niños con comorbilidades tienen un mayor riesgo de padecer una infección/enfermedad grave por SARS-CoV-2 y más alta mortalidad que los niños sin enfermedad subyacente. ⁽³¹⁾ Entre las afecciones principalmente reportadas están la obesidad, diabetes, asma, cardiopatía congénita y adquirida, síndromes genéticos (síndrome de Down), patologías oncológicas, neumopatías crónicas (fibrosis quística) y enfermedades que afectan el sistema nervioso tales como trastornos del neurodesarrollo. También se ha propuesto que las inmunodeficiencias primarias y secundarias, los trastornos del metabolismo y la prematuridad predisponen a una enfermedad grave.

En Estados Unidos, realizaron una investigación con un total de 627 pacientes con diagnóstico de COVID-19 (334 eran ambulatorios, 293 eran pacientes hospitalizados), concluyen que significativamente más pacientes con una enfermedad grave frente a una enfermedad no grave tenían antecedentes de comorbilidad, incluida la cardiopatía

no congénita (50% vs 11%) y enfermedad del sistema respiratorio (86% vs 53%). ⁽²⁹⁾

Tsankov et al. ⁽³²⁾, en una revisión sistemática en la que se incluyeron 42 estudios con 275.661 niños sin comorbilidades y 9.353 niños con comorbilidades, reportan que la COVID-19 grave estuvo presente en el 5,1% de los niños con comorbilidades y en el 0,2% sin comorbilidades. Los niños con afecciones subyacentes tuvieron también un mayor riesgo de mortalidad entre ellos los niños con obesidad. Se puede señalar indudablemente que la neumonía se presenta en todos los casos graves de la COVID-19, y que algunas de las complicaciones más relevantes son el síndrome de dificultad respiratoria aguda, grados variables de daño renal, compromiso cardiaco como la miocarditis y pericarditis, en menor proporción la embolia pulmonar y las infecciones bacterianas sobreañadidas que generalmente progresan al choque séptico. ⁽⁷⁾

Tabla 3. Comorbilidades relacionadas con enfermedad grave y complicaciones

COMORBILIDADES/ ENFERMEDADES SUBYACENTES MÁS REPORTADAS	COMPLICACIONES MÁS REPORTADAS
Obesidad Diabetes Asma Cardiopatía congénita y adquirida Síndromes genéticos Patologías oncológicas Neumopatías crónicas Enfermedades que afectan el sistema nervioso, el sistema inmunológico y el metabolismo	Neumonía Síndrome de dificultad respiratoria aguda Daño renal Miocarditis y pericarditis Embolia pulmonar Infecciones bacterianas sobreañadidas Choque séptico

Elaborado por: Cárdenas, Muñoz (2021)

EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD

Pocos estudios describen los resultados a largo plazo para los niños con COVID-19, y el riesgo de síntomas persistentes o recurrentes no está claro. Los síntomas persistentes que se informan comúnmente incluyen fatiga, trastornos del sueño, dolor muscular y articular, dolor de cabeza, problemas respiratorios (tos seca), palpitaciones y problemas sensoriales.

Un estudio australiano, en el que dieron seguimiento a 171 niños (≤ 18 años) en una clínica de COVID-19 en el

Royal Children's Hospital, entre el 21 de marzo de 2020 y el 17 de marzo de 2021; la mayoría de los niños tenían enfermedad leve (58%) o eran asintomáticos (36%), y un 5% tenían enfermedad moderada. Los datos de seguimiento a los 3-6 meses reportan que el 8% de los niños tenían síntomas post-agudos de COVID-19, siendo los más comunes la tos post-viral leve (4%) y la fatiga (2%).⁽³³⁾

Es necesario un seguimiento continuo de los niños con COVID-19 para definir mejor el resultado a largo plazo.

RECIÉN NACIDOS

Los datos en este grupo son aun limitados, hay varios estudios que exponen datos sobre las características de la COVID-19 en los recién nacidos, pero ninguno es concluyente. Zimmermann et al.⁽¹¹⁾, en una revisión con 11 series de casos muestra los resultados perinatales de los recién nacidos de mujeres infectadas con SARS-CoV-2 durante el embarazo, en 65 mujeres y 67 recién nacidos. Ingresaron en la unidad de cuidados intensivos dos madres, hubo un informe de sufrimiento fetal en el 30% de los embarazos y 37% de las mujeres tuvieron un parto prematuro. Por orden de frecuencia las complicaciones encontradas fueron dificultad respiratoria del recién nacido o neumonía (18%), coagulación intravascular diseminada (3%), asfixia (2%) y 2 muertes perinatales.

Finalmente, cabe mencionar que la diseminación del virus en la leche materna y la lactancia, aún no se ha determinado, debe promocionarse siguiendo las directrices y medidas universales de prevención. También cabe recalcar que a pesar de las estrictas medidas de prevención durante el parto y pese a que se separaron a las madres de sus hijos, cuatro recién nacidos fueron positivos para SARS-CoV-2, concluyendo que no se puede descartar la transmisión vertical. En otro estudio Ludvigsson et al.⁽³⁴⁾, relata que los recién nacidos han desarrollado COVID-19 sintomático, pero la evidencia de transmisión intrauterina vertical también fue escasa. Tu et al.⁽³⁰⁾, por su parte concluye que hasta el día de hoy no existe evidencia suficiente que respalde la transmisión vertical.

DIAGNÓSTICO

Pruebas de laboratorio

Los hallazgos en niños son variables y poco específicos. ^(7,19) (Tabla 4)

Cui et al. ⁽⁹⁾, en otra revisión con 5829 pacientes pediátricos, demuestra que los hallazgos comunes fueron glóbulos blancos normales 69%, linfopenia 16% y creatina-quinasa MB elevada 37%, concluyendo que la linfopenia es poco común. Cui et al. ⁽²⁸⁾, en otro estudio con 2597 niños expuso que incluso la linfopenia que era el hallazgo de laboratorio más común en adultos; ocurrió con poca frecuencia en niños (9,8%). Además, la isoenzima MB de creatina quinasa elevada se observó con mucha más frecuencia en niños (27,0%) que, en adultos, siendo más probable que ocurra una lesión cardíaca en pacientes pediátricos.

Ma et al. ⁽³⁵⁾, reporta a la leucopenia 21% y la linfocitosis 22% como los principales indicadores de laboratorio en pacientes pediátricos hospitalizados, seguidos de aspartato aminotransferasa alta 19%, linfopenia 16%, alanina aminotransferasa alta 15%, proteína C reactiva 17%, leucocitosis 13%, dímero D elevado 12% y creatina quinasa MB elevada en el 5%. Por otro lado, se ha informado que la linfocitosis y la PCR elevada se asociaron con una infección sintomática. ⁽³⁶⁾

Mustafa et al. ⁽¹⁷⁾, en cambio registró linfopenia y aumento de procalcitonina en 21% y 28% respectivamente.

Del mismo modo, Toba et al. ⁽³⁷⁾, en un meta análisis con 1816 pacientes menores de 19 años, muestra que las anomalías en el recuento de glóbulos blancos fueron linfopenia 13,5% y leucopenia 12,6%. Este último dato, concuerda con lo enunciado en otra revisión de 4857 pacientes, en los que la leucopenia fue la anomalía de laboratorio más notificada. ⁽¹⁸⁾

Henry et al. ⁽³⁸⁾, en un estudio interesante, que incluyen un total de 624 casos pediátricos con COVID-19 confirmado por laboratorio, informa datos sobre 27 biomarcadores diferentes.

Muestra específicamente, que los cambios en el recuento de leucocitos solo se observaron en el 32% de los casos pediátricos leves. En la enfermedad leve, la creatina quinasa-MB (CK-MB) estaba elevada (33%). En la enfermedad grave, la proteína C reactiva (PCR), la procalcitonina (PCT) y el lactato deshidrogenasa (LDH) estaban frecuentemente elevadas. Con base a lo obtenido, sugieren monitorizar estos últimos marcadores en niños hospitalizados para rastrear el curso de la enfermedad. Según la evidencia, varias pruebas de laboratorio de rutina están asociadas con la gravedad de la enfermedad, un valor de PCT mayor de 0,5 ng/ml indica coinfección con bacterias.

Finalmente, Zimmermann et al. ⁽¹¹⁾, divulga que los parámetros de laboratorio solo se alteraron mínimamente.

Tabla 4. Principales hallazgos de laboratorio

	PREVALENCIA REPORTADA EN LOS ESTUDIOS
Glóbulos blancos normales	69%
Creatina-quinasa MB elevada	5-37%
Linfocitosis	22%
Leucopenia	12,6-21%
Linfopenia	9,8-21%
Procalcitonina	28%
Aspartato aminotransferasa alta	19%
Proteína c reactiva	17%
Alanina aminotransferasa alta	15%
Leucocitosis	13%
Dímero d elevado	12%

Elaborado por: Cárdenas, Muñoz (2021)

Es importante mencionar que, en la práctica clínica, al momento de valorar resultados de pruebas se debe tener en cuenta que los valores normales en niños de diferentes edades, difieren de los estándares de los adultos. Como un dato muy interesante, se sabe que los coronavirus pueden activar respuestas inmunitarias desreguladas del huésped.

Estudios experimentales han demostrado que la interleucina-6 (IL-6) en casos de COVID-19 complicado, se eleva significativamente. Por lo que la inhibición de IL-6 se ha convertido en un objetivo novedoso para el manejo de respuestas del huésped y se requieren con urgencia estudios de intervención en este campo. ⁽³⁹⁾

PRUEBAS DE LABORATORIO PARA SARS-COV-2

La enfermedad por coronavirus 2019 ha exigido una rápida ampliación de las pruebas de diagnóstico para lograr la detección masiva de la infección/ enfermedad en grupos de alto riesgo, y de la misma forma la obtención de información sobre la exposición anterior al SARS-CoV-2 de individuos en la población. Para tal necesidad, ha habido un desarrollo acelerado de ensayos moleculares y serológicos. ⁽⁴⁰⁾ Las pruebas son una de las medidas más importantes para identificar a la población infectada para disminuir la propagación de la infección/enfermedad.

Sin embargo, deben hacerse utilizando la muestra más adecuada y una prueba de diagnóstico precisa, como la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR).

Se analizó datos actualizados sobre estas modalidades, incluidas las pruebas directas de antígenos virales, las pruebas serológicas y las pruebas de amplificación de ácido nucleico (NAA).

Böger et al. ⁽⁴¹⁾, en un meta-análisis, mostró que las pruebas de RT-PCR sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico de COVID-19 en muestras de esputo, con una sensibilidad de 97,2% para detectar el virus, en contraste de las muestras de heces / hisopados rectales, orina y el plasma que fueron menos sensibles.

Bwire et al. ⁽⁴²⁾, realizó una revisión sistemática para determinar la tasa de detección positiva del SARS-CoV-2 en diferentes muestras clínicas utilizando RT-PCR. de líquido de lavado bronco alveolar tuvo una razón de prevalencia (RP) del 91,8%, seguido de los hisopados rectales con el 87,8%, luego esputo con el 68,1%. Se observó un RP baja en hisopados oro faríngeos (7,6%) y en muestras de sangre (1%). Las heces tenían una RP del 32,8. El hisopado nasofaríngeo, una muestra ampliamente utilizada, tuvo una RP del 45,5%. Este virus se detectó mayormente en las muestras del tracto respiratorio inferior, mientras que no se detectó ningún virus en las muestras urogenitales.

La prueba serológica de inmunoglobulina (IgG/ IgM) anti-SARS-CoV-2 se usa ampliamente para ayudar al diagnóstico de COVID-19. Sin embargo, su eficacia diagnóstica no está clara y depende de la técnica empleada. Zhang et al. ⁽⁴³⁾, en un meta-análisis en el que incluyó 2282 pacientes con SARS-CoV-2 y 1485 personas sanas, indicó

que la sensibilidad de IgG e IgM usando la técnica de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas fue ligeramente menor que los que usaron el ensayo de inmunocromatografía de oro y el inmunoensayo de quimioluminiscencia ($p > 0.05$).

La interpretación de estas pruebas se vuelve un desafío porque la sensibilidad clínica cambia a medida que el virus desaparece y surge la respuesta inmune.

Tyler et al. ⁽⁴⁴⁾, en su estudio examinó la sensibilidad clínica de las dos modalidades más comunes de pruebas de diagnóstico del SARS-CoV-2, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la serología, durante el curso de la enfermedad para proporcionar información sobre su interpretación clínica. En 209 pacientes con PCR-positivos con múltiples resultados (624 pruebas de PCR en total), evidenció que la sensibilidad clínica disminuyó con los días posteriores al inicio de los síntomas con más del 90% de sensibilidad durante los 5 primeros días, 70-71% de los días 9 a 11 y 30% al día 21. Respecto a la serología, en 157 pacientes con PCR positiva con un total de 197 muestras analizadas mediante un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas para anticuerpos IgM, IgG e IgA anti-SARS-CoV-2. Se evidenció, en cambio que la sensibilidad serológica aumentó con los días posteriores al inicio de la sintomatología en más del 50% de pacientes después del séptimo día, en más del 80% después del día 12 y en el 100% al día 21. Concluyendo que, en conjunto, la PCR y la serología son modalidades complementarias que requieren una interpretación dependiente del tiempo y que la serología puede funcionar como una ayuda diagnóstica confiable que indique una infección reciente o previa.

Caruana et al. ⁽⁴⁵⁾, también refiere que aunque la sensibilidad de la serología varíe según el momento de la infección, representa un activo válido para tratar de resolver posibles discrepancias entre una presentación clínica y radiológica altamente sugestiva y RT-PCR negativa, para resolver discrepancias entre diferentes ensayos de PCR y con fines epidemiológicos.

La prueba antigénica rápida para SARS-CoV-2 detecta antígenos virales y debe realizarse únicamente durante los primeros siete días a partir del inicio de los síntomas, y no está indicada en personas asintomáticas. Contrastada

con la RT-PCR es menos sensible, pero igual de específica. Tiene como ventaja que los resultados son inmediatos (15-30 min).⁽⁴⁶⁾

El análisis de las distintas pruebas contribuye a determinar el espectro de la enfermedad en los niños, porque ningún síntoma o combinación de síntomas diferencian el SARS-CoV-2 de otros virus del entorno comunitario, teniendo en cuenta que la coinfección es bastante común. Además, son claves para desarrollar estrategias para controlar la transmisión de la enfermedad. La prueba antigénica rápida para SARS-CoV-2 detecta antígenos virales y debe realizarse únicamente durante

los primeros siete días a partir del inicio de los síntomas, y no está indicada en personas asintomáticas. Contrastada con la RT-PCR es menos sensible, pero igual de específica. Tiene como ventaja que los resultados son inmediatos (15-30 min).⁽⁴⁶⁾

El análisis de las distintas pruebas contribuye a determinar el espectro de la enfermedad en los niños, porque ningún síntoma o combinación de síntomas diferencian el SARS-CoV-2 de otros virus del entorno comunitario, teniendo en cuenta que la coinfección es bastante común. Además, son claves para desarrollar estrategias para controlar la transmisión de la enfermedad.

HALLAZGOS DE IMAGEN

Los hallazgos de la radiografía de tórax son variables, las tomografías computarizadas (TC) del tórax pueden mostrar opacidades en vidrio esmerilado o hallazgos inespecíficos y pueden adelantarse a los síntomas.⁽¹³⁾ (Tabla 5)

Castagnoli et al.⁽⁴⁷⁾, en una de las primeras revisiones realizadas en niños y adolescentes, mostró que el engrosamiento bronquial y las opacidades en vidrio deslustrado fueron las principales características radiológicas y estos hallazgos también se informaron en pacientes asintomáticos. Cui et al.⁽⁹⁾, en su revisión con 5829 pacientes pediátricos, reporta que las características de imagen fueron imágenes normales en un 41% y opacidad en vidrio deslustrado en un 36%. De manera similar Zhang et al.⁽⁴⁸⁾, indica que los hallazgos radiográficos y tomográficos más comunes fueron consolidaciones parcheadas (33%) y opacidades en vidrio esmerilado (28%), pero la mayoría alrededor del 36% tenían imágenes de tomografías normales.

Esto también manifiesta Liguoro et al.⁽⁷⁾, con un total de 7480 niños, de los cuales el 73.9% fueron sometidos a una tomografía de tórax y el 32.7% resultó normal. Böger et al.⁽⁴¹⁾, indica que la tomografía de tórax tiene una alta sensibilidad 91,9%, pero baja especificidad 25,1%. Sanaz et al.⁽⁴⁹⁾, en su estudio con 850 pacientes pediátricos, describe que 225 (26,5%) tenían hallazgos de TC normales.

Las opacidades y las consolidaciones en vidrio deslustrado fueron las anomalías más frecuentes (384/625)

Otros hallazgos fueron el signo del halo, las opacidades intersticiales, el engrosamiento de la pared bronquial y el signo del pavimento loco. Aproximadamente el 55% tenían hallazgos pulmonares unilaterales. Gran parte de los estudios encontraron que la distribución periférica y de los lóbulos inferiores es un hallazgo de imagen sobresaliente. También Susan et al.⁽⁵⁰⁾, en 421 niños sometidos a TC, informaron que 143 (34%) tenían una TC normal. Las anomalías fueron más frecuentes en los lóbulos inferiores y fueron predominantemente unilaterales.

El patrón de imagen más común fue la opacificación en vidrio esmerilado en el 62,4%, ningún estudio describió adenopatías, mientras que los derrames pleurales fueron raros (tres casos). Se observó una mejoría en las imágenes de seguimiento (3-15 días después) en 29 de 100 pacientes, se mantuvo normal en 25/100 y progresó en 9/100 (9%).

La única revisión con resultados diferentes a los anteriores, es la Patel⁽¹⁴⁾, donde se incluyeron 2914 pacientes, evidenció que los hallazgos bilaterales estaban presentes en la tomografía de tórax en el 64% de los casos y en el 36% se vieron hallazgos unilaterales.

Tabla 5. Principales hallazgos de imagen

TOMOGRAFÍA	PREVALENCIA REPORTADA EN LOS ESTUDIOS
Imágenes normales	26,5- 62,4%
Opacidad en vidrio esmerilado (OVE)	28-36%
Consolidaciones parcheadas	33
Hallazgos pulmonares unilaterales	36-55%

Elaborado por: Cárdenas, Muñoz (2021)

Bradley et al. ⁽⁵¹⁾, en niños hospitalizados en el Children's Healthcare of Atlanta compararon los hallazgos radiográficos de tórax de niños con Síndrome Inflamatorio Multisistémico (MIS-C, por sus siglas en inglés) (n = 11) con los de COVID-19 confirmado por laboratorio (n = 16). Las características radiográficas de MIS-C incluyeron derrames pleurales (82% [9/11]), consolidaciones pulmonares de la zona inferior (73% [8/11]) y opacidades en vidrio deslustrado (91% [10/11]).

Todas las opacidades pulmonares (100% [10/10]) fueron bilaterales y la mayoría de los derrames pleurales (67% [6/9]) fueron bilaterales. Los niños con MIS-C a los que también se les realizaron imágenes abdominales presentaron cambios inflamatorios intra-abdominales. Tomar en cuenta estas características radiográficas distintivas de MIS-C puede ayudar a clarificar la definición de caso y acelerar el diagnóstico y el tratamiento. Datos reportados

por Yoon et al. ⁽³⁶⁾, muestran que la TC de tórax anormal detectó con mayor precisión la COVID-19 asintomático en pacientes mayores que en los más jóvenes, siendo las características clínicas similares. Se encontró también que los hallazgos tomográficos de tórax en niños son menos graves que los de los adultos. ⁽⁵²⁾ Se concluye que las imágenes de tórax no son necesarias de forma rutinaria para el diagnóstico de COVID-19 en niños, debe obtenerse según se indique para evaluar los hallazgos clínicos u e sugieran afectación del tracto respiratorio inferior, en aquellos con factores de riesgo o en con enfermedad grave, ante posibles complicaciones o empeoramiento del estado respiratorio. En el seguimiento los hallazgos permanecen normales o mejoran, por lo tanto, aportan poco al tratamiento posterior del niño y debe reservarse para casos graves o para identificar diagnósticos alternativos. Debe lograrse un equilibrio entre el riesgo de radiación y la verdadera necesidad de una TC de tórax, en este grupo etario.

CONCLUSIÓN

En contraste con los informes iniciales, los estudios recientes sugieren que, los niños/as y adolescentes tienen la misma probabilidad que el resto de infectarse con el SARS-CoV-2, pero la mayoría son asintomáticos y, si la enfermedad se presenta, los síntomas suelen ser leves o moderados. Cabe recalcar, que los niños menores de 12 meses al igual que los pacientes con comorbilidades tienen mayor riesgo de desarrollar una enfermedad grave o crítica por lo que estos niños deben ser vigilados estrictamente. Aunque los síntomas son inespecíficos, la fiebre y la tos fueron las principales características clínicas reportadas. La COVID-19 se diagnostica del mismo modo en la población pediátrica que en los adultos al analizar una muestra obtenida del tracto respiratorio superior o inferior para la prueba de amplificación de ácido nucleico utilizando la reacción en cadena de la polimerasa viral con transcriptasa inversa. Los hallazgos de laboratorio comunes en pacientes intrahospitalarios incluyen un conteo normal de glóbulos blancos, seguidos de linfocitosis o linfopenia y aumento de los niveles de marcadores inflamatorios. Los hallazgos de la radiografía de tórax son variables y las tomografías computarizadas suelen ser normales o leves, típicamente como opacidades en vidrio esmerilado y consolidaciones con predominio unilateral de lóbulos inferiores. La prevención es muy importante como una de las estrategias de intervención.

Es prioritario ampliar las medidas de prevención para este grupo poblacional ya que recientemente se han publicado estudios para vacunación desde los 6 meses. En nuestro país, han sido vacunados niños desde los 5 años en adelante. Todas las personas de 2 años de edad o más deberían usar correctamente una mascarilla en espacios cerrados y en áreas de transmisión alta en la comunidad, más allá de que estén vacunadas o no. Adoptar otras medidas sencillas de precaución, por ejemplo, mantener el distanciamiento físico, ventilar bien las habitaciones, evitar las aglomeraciones y lavarse las manos frecuentemente, siguen siendo pilares para evitar la propagación del virus.

La evidencia para comprender la enfermedad por Coronavirus 2019 está constantemente evolucionando, por lo que la información publicada siempre debe interpretarse adecuadamente y el manejo debe ser individualizado para cada paciente. La calidad y eficiencia de nuestra atención como profesionales de la salud, se fortalece según nuestro conocimiento acerca de la enfermedad sea vasto, por lo es indispensable actualizarlos permanentemente. Además, hoy en día realizar estudios de investigación se ha hecho imperante, más aún de temas relacionados con la pandemia, se considera esta revisión contribuye al fomento de la investigación en el área de la salud.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Al tratarse de una revisión bibliográfica, la presente no requirió aprobación por parte del Comité de Ética de Investigación en seres humanos, ya que no se utilizan historias clínicas ni se realiza experimentación con humanos.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios, a mi familia y amigos por estar junto a mí en este camino siendo mi soporte y motivación, a mis profesores y tutores por sus enseñanzas; y a los niños que son la razón de mi profesión.

FINANCIAMIENTO

Esta publicación no recibió ninguna contribución específica

CONFLICTO DE INTERESES

El autor expresa no tener ningún conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA

gisselacardenasvv@gmail.com
editor@revistafecim.org

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics* [Internet]. 2020 Jun [consultado 20 Mar 2021]; 145(6):e20200702. Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/lookup/doi/10.1542/peds.2020-0702>
- Parri N, Lenge M, Buonsenso D. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Jul [consultado 20 Mar 2021]; 9;383(2):187–90. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2007617>
- Ministerio de Salud de Chile. INFORME EPIDEMIOLÓGICO. NIÑOS CON COVID-19 [Internet]. 2020 [consultado 18 Mar 2021]. Disponible en: https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/11/NIÑOS_COVID_01112020-AP_JA.pdf
- Sistema de Vigilancia Epidemiológica (SIVE). SITUACIÓN NACIONAL POR COVID-19 [Internet]. 2021 [consultado 5 May 2021]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2021/03/INFOGRAFIA-NACIONALCOVID19-COE-NACIONAL-08h00-06032021.pdf>
- Deville JG, Song E, Ouellette CP. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Clinical manifestations and diagnosis in children [Internet]. *UpToDate*. 2021 [consultado 9 Mar 2021]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-clinical-manifestations-and-diagnosis-in-children?topicRef=126981&source=related_link
- Bailey LC, Razzaghi H, Burrows EK, Bunnell HT, Camacho PEF, Christakis DA, et al. Assessment of 135 794 Pediatric Patients Tested for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Across the United States. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2021 Feb [consultado 23 Mar 2021]; 175(2):176. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2773298>
- Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, Ferrari ME, Pusiol A, Nocerino A, et al. SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2020 Jul [consultado 20 Mar 2021]; 179(7):1029–46. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s00431-020-03684-7>
- Singh P, Attri K, Mahto D, Kumar V, Kapoor D, Seth A, et al. Clinical Profile of COVID-19 Illness in Children—Experience from a Tertiary Care Hospital. *Indian J Pediatr* [Internet]. 2021 Jul [consultado 18 Ago 2021]. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s12098-021-03822-5>
- Cui X, Zhao Z, Zhang T, Guo W, Guo W, Zheng J, et al. A systematic review and meta-analysis of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Med Virol* [Internet]. 2021 Feb [consultado 23 Mar 2021]; 93(2):1057–69. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.26398>
- Vaca Yépez CL, Conde de Vera A de J, Espinel Ramos DA, Aranda Rodríguez C del V, Martínez JJ, Campaña Silva DC. Hallazgos clínicos en niños con COVID-19 atendidos en el Servicio de Emergencia. *Metro Cienc* [Internet]. 2021 Jan [consultado 28 Mar 2021]; 29(1):28–33. Disponible en: <https://revistametrociencia.com.ec/index.php/revista/article/view/114>
- Zimmermann P, Curtis N. COVID-19 in Children, Pregnancy and Neonates: A Review of Epidemiologic and Clinical Features. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2020 Jun [consultado 19 Mar 2021]; 39(6):469–77. Disponible en: <https://journals.lww.com/10.1097/INF.0000000000002700>
- Mayo Foundation for Medical Education and Research. COVID-19 (coronavirus) en bebés y niños [Internet]. 2021 [consultado 9 Mar 2021]. Disponible en: <https://middlesexhealth.org/learning-center/espanol/articulos/covid-19-coronavirus-en-bebendeadecute-s-y-niandntilde-os>
- Adeyinka A, Bailey K, Pierre L, Kondamudi N. COVID 19 infection: Pediatric perspectives. *J Am Coll Emerg Physicians Open* [Internet]. 2021 Feb [consultado 24 Mar 2021]; 2(1). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/emp2.12375>
- Patel NA. Pediatric COVID-19: Systematic review of the literature. *Am J Otolaryngol* [Internet]. 2020 Sep [consultado 30 Abr 2021]; 41(5):102573. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0196070920302672>

15. Padilla Benítez T, Rojas AL, Munive Báez L, Monsiváis Orozco AC, Dionicio Avendaño AR, Corona Villalobos CA, et al. Manifestaciones clínicas de la COVID-19. *Rev Latinoam Infectología Pediátrica* [Internet]. 2020 [consultado 22 Mar 2021]; 33(s1):10–32. Disponible en: <https://www.medicgraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=96668>
16. Souza TH, Nadal JA, Nogueira RJN, Pereira RM, Brandão MB. Clinical manifestations of children with COVID-19: A systematic review. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2020 Aug [consultado 20 Mar 2021]; 55(8):1892–9. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ppul.24885>
17. Mustafa NM, A Selim L. Characterisation of COVID-19 Pandemic in Paediatric Age Group: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Virol* [Internet]. 2020 Jul [consultado 24 Mar 2021]; 128:104395. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1386653220301372>
18. Meena J, Yadav J, Saini L, Yadav A, Kumar J. Clinical Features and Outcome of SARS-CoV-2 Infection in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *Indian Pediatr* [Internet]. 2020 Sep [consultado 23 Mar 2021]; 57(9):820–6. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s13312-020-1961-0>
19. Balasubramanian S, Rao NM, Goenka A, Roderick M, Ramanan AV. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children - What We Know So Far and What We Do Not. *Indian Pediatr* [Internet]. 2020 May [consultado 27 Mar 2021]; 57(5):435–42. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s13312-020-1819-5>
20. Viner RM, Ward JL, Hudson LD, Ashe M, Patel SV, Hargreaves D, et al. Systematic review of reviews of symptoms and signs of COVID-19 in children and adolescents. *Arch Dis Child* [Internet]. 2021 Aug [consultado 12 Sep 2021]; 106(8):802–7. Disponible en: <https://adc.bmj.com/lookup/doi/10.1136/archdischild-2020-320972>
21. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2020 May [consultado 18 Mar 2021]; 39(5):355–68. Disponible en: <https://journals.lww.com/10.1097/INF.0000000000002660>
22. Muñoz G, Bracero K, Arellano C. Estadísticas pacientes ingresados 1 enero a 30 de mayo del 2021 con diagnóstico/sospecha de COVID 19 Hospital Pediátrico Baca Ortiz.
23. King JA, Whitten TA, Bakal JA, McAlister FA. Symptoms associated with a positive result for a swab for SARS-CoV-2 infection among children in Alberta. *Can Med Assoc J* [Internet]. 2021 Jan [consultado 2 Abr 2021]; 193(1):E1–9. Disponible en: <http://www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.202065>
24. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Alerta Epidemiológica por Síndrome inflamatorio multisistémico (SIM) en niños y adolescentes (menores de 19 años), temporalmente relacionado con COVID-19 [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/06/Alerta_por_sindrome_inflamatorio_multisistémico_31_05_2020-MSP.pdf
25. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez Jiménez P, Fernández Nieto D, Rodríguez Villa Lario A, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol* [Internet]. 2020 Jul [consultado 23 Mar 2021]; 183(1):71–7. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjd.19163>
26. LaRovere KL, Riggs BJ, Poussaint TY, Young CC, Newhams MM, Maamari M, et al. Neurologic Involvement in Children and Adolescents Hospitalized in the United States for COVID-19 or Multisystem Inflammatory Syndrome. *JAMA Neurol* [Internet]. 2021 May [consultado 18 Ago 2021]; 78(5):536. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2777392>
27. Mania A, Mazur-Melewska K, Lubarski K, Kuczma-Napierała J, Mazurek J, Jończyk-Potoczna K, et al. Wide spectrum of clinical picture of COVID-19 in children — From mild to severe disease. *J Infect Public Health* [Internet]. 2021 Mar [consultado 10 May 2021]; 14(3):374–9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1876034120307851>
28. Cui X, Zhang T, Zheng J, Zhang J, Si P, Xu Y, et al. Children with coronavirus disease 2019: A review of demographic, clinical, laboratory, and imaging features in pediatric patients. *J Med Virol* [Internet]. 2020 Sep [consultado 25 Mar 2021]; 92(9):1501–10. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.26023>
29. Desai A, Mills AM, Delozier S, Cabrera Aviles C, Edwards A, Dirajlal-Fargo S, et al. Pediatric Patients with SARS-CoV-2 Infection: Clinical Characteristics in the United States from a Large Global Health Research Network. *Cureus* [Internet]. 2020 Sep [consultado 26 Mar 2021]. Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/40964-pediatric-patients-with-sars-cov-2-infection-clinical-characteristics-in-the-united-states-from-a-large-global-health-research-network>
30. Chang T-H, Wu J-L, Chang L-Y. Clinical characteristics and diagnostic challenges of pediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Formos Med Assoc* [Internet]. 2020 May [consultado 20 Mar 2021]; 119(5):982–9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0929664620301431>
31. Jutzeler CR, Bourguignon L, Weis C V., Tong B, Wong C, Rieck B, et al. Comorbidities, clinical signs and symptoms, laboratory findings, imaging features, treatment strategies, and outcomes in adult and pediatric patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* [Internet]. 2020 Sep [consultado 5 May 2021]; 37:101825. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1477893920303215>
32. Tsankov BK, Allaire JM, Irvine MA, Lopez AA, Sauvé LJ, Vallance BA, et al. Severe COVID-19 Infection and Pediatric Comorbidities: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2021 Feb [consultado 18 Abr 2021]; 103:246–56. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201971220324759>
33. Say D, Crawford N, McNab S, Wurzel D, Steer A, Tosif S. Post-acute COVID-19 outcomes in children with mild and asymptomatic disease. *Lancet Child Adolesc Heal* [Internet]. 2021 Jun [consultado 16 Ago 2021]; 5(6):e22–3. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352464221001243>
34. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr* [Internet]. 2020 Jun [consultado 26 Mar 2021]; 109(6):1088–95. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apa.15270>
35. Ma X, Liu S, Chen L, Zhuang L, Zhang J, Xin Y. The clinical characteristics of pediatric inpatients with SARS-CoV-2 infection: A meta-analysis and systematic review. *J Med Virol* [Internet]. 2021 Jan [consultado 30 Mar 2021]; 93(1):234–40. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.26208>
36. Yoon S, Li H, Lee KH, Hong SH, Kim D, Im H, et al. Clinical Characteristics of Asymptomatic and Symptomatic Pediatric Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review. *Medicina (B Aires)* [Internet]. 2020 Sep [consultado 4 Abr 2021]; 56(9):474. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1648-9144/56/9/474>
37. Toba N, Gupta S, Ali AY, ElSaban M, Khamis AH, Ho SB, et al. COVID-19 under 19: A meta-analysis. *Pediatr Pulmo-*

- nol [Internet]. 2021 Jun [consultado 10 Ago 2021]; 56(6):1332–41. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ppul.25312>
38. Henry BM, Benoit SW, de Oliveira MHS, Hsieh WC, Benoit J, Ballout RA, et al. Laboratory abnormalities in children with mild and severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis and review. *Clin Biochem* [Internet]. 2020 Jul [consultado 20 Mar 2021]; 81:1–8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009912020303313>
39. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol* [Internet]. 2020 Nov [consultado 20 Mar 2021]; 30(6):1–9. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rmv.2141>
40. La Marca A, Capuzzo M, Paglia T, Roli L, Trenti T, Nelson SM. Testing for SARS-CoV-2 (COVID-19): a systematic review and clinical guide to molecular and serological in-vitro diagnostic assays. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2020 Sep [consultado 18 Abr 2021]; 41(3):483–99. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1472648320303187>
41. Böger B, Fachi MM, Vilhena RO, Cobre AF, Tonin FS, Pontarolo R. Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19. *Am J Infect Control* [Internet]. 2021 Jan [consultado 18 Abr 2021]; 49(1):21–9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0196655320306933>
42. Bwire GM, Majigo M V., Njiro BJ, Mawazo A. Detection profile of SARS-CoV-2 using RT-PCR in different types of clinical specimens: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* [Internet]. 2021 Feb [consultado 19 Abr 2021]; 93(2):719–25. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.26349>
43. Zhang Z, Hou Y, Li D, Li F. Diagnostic efficacy of anti-SARS-CoV-2 IgG/IgM test for COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol* [Internet]. 2021 Jan [consultado 18 Abr 2021]; 93(1):366–74. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.26211>
44. Miller TE, Garcia Beltran WF, Bard AZ, Gogakos T, Anahtar MN, Astudillo MG, et al. Clinical sensitivity and interpretation of PCR and serological COVID-19 diagnostics for patients presenting to the hospital. *FASEB J* [Internet]. 2020 Oct 28;34(10):13877–84. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1096/fj.202001700RR>
45. Caruana G, Croxatto A, Coste AT, Opota O, Lamoth F, Jatón K, et al. Diagnostic strategies for SARS-CoV-2 infection and interpretation of microbiological results. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2020 Sep [consultado 19 Abr 2021]; 26(9):1178–82. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X20303633>
46. Organización Mundial de la Salud. Pruebas diagnósticas para el SARS-CoV-2 [Internet]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/335830/WHO-2019-nCoV-laboratory-2020.6-spa.pdf>
47. 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. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2020 Sep [consultado 23 Mar 2021]; 174(9):882. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2765169>
48. Zhang L, Peres TG, Silva MVF, Camargos P. What we know so far about Coronavirus Disease 2019 in children: A meta-analysis of 551 laboratory-confirmed cases. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2020 Aug [consultado 18 Abr 2021]; 55(8):2115–27. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ppul.24869>
49. Katal S, Johnston SK, Johnston JH, Gholamrezanezhad A. Imaging Findings of SARS-CoV-2 Infection in Pediatrics: A Systematic Review of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in 850 Patients. *Acad Radiol* [Internet]. 2020 Nov [consultado 20 Abr 2021]; 27(11):1608–21. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1076633220304542>
50. Shelmerdine SC, Lovrenski J, Caro-Domínguez P, Toso S, Alexopoulou E, Almanza J, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children: a systematic review of imaging findings. *Pediatr Radiol* [Internet]. 2020 Aug [consultado 20 Abr 2021]; 50(9):1217–30. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s00247-020-04726-w>
51. Rostad BS, Shah JH, Rostad CA, Jaggi P, Richer EJ, Linam LE, et al. Chest radiograph features of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) compared to pediatric COVID-19. *Pediatr Radiol* [Internet]. 2021 Feb [consultado 18 Ago 2021]; 51(2):231–8. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00247-020-04921-9>
52. Zhen-Dong Y, Gao-Jun Z, Run-Ming J, Zhi-Sheng L, Zong-Qi D, Xiong X, et al. Clinical and transmission dynamics characteristics of 406 children with coronavirus disease 2019 in China: A review. *J Infect* [Internet]. 2020 Aug [consultado 20 Mar 2021]; 81(2):e11–5. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163445320302413>