
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Caracterización clínica de pacientes pediátricos que se enfermaron por COVID-19 durante la pandemia del 2020

Clinical characterization of children with COVID-19 in 2020 pandemic.

Joaquín Silva Serrano¹, Lucas González Johnson²

¹Estudiante pregrado Licenciatura en Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

²Interno de Medicina. Universidad de Chile. Santiago, Chile.

RESUMEN

Introducción: La población adulta es la más prevalente y mortalmente afectada por la pandemia de COVID-19, provocando que la experiencia adquirida de ellos fuese extrapolada a niños. Con el tiempo aumenta la evidencia que los niños además de padecer manifestaciones respiratorias similares a la de adultos (en menor prevalencia), algunos desarrollan presentaciones de múltiples sistemas, conllevando a enfermedades más graves.

Metodología: Búsqueda de artículos en las plataformas PubMed y Google Scholar con palabras claves como: "covid-19; pediatric; children; diagnosis; severity; wuhan; fever; cough; signs and symptoms MESH TERMS", adicionalmente a esta se encontraron 32 artículos. Seleccionando artículos en humanos, que presentasen registros de la sintomatología y diagnóstico de los casos clínicos, estudios que comparasen ambas poblaciones y recomendaciones sobre el manejo de estas. Además se confeccionaron figuras tras recolectar datos, se calcularon porcentajes respecto al total de individuos analizados y se representaron en gráficas estadísticas.

Resultados: La información revisada concuerda en la menor prevalencia y menor gravedad es en pacientes pediátricos, pero paulatinamente aparece evidencia de nuevas manifestaciones no solo de la esfera respiratoria, asociadas a cuadros inflamatorios más graves como Síndrome de Kawasaki, sepsis y Síndrome de inflamación multisistémica.

Conclusión: Considerar sólo los hallazgos clínicos en población pediátrica oligosintomática puede conllevar a posibles dificultades para formular diagnósticos y determinar la gravedad en niños, sobre todo en menores de 5 años y aquellos con comorbilidades y factores de riesgo. Además, hay diferencias fisiopatológicas y del sistema inmune entre adultos y niños que requieren ser estudiadas a cabalidad.

PALABRAS CLAVE: COVID-19, niño, signos y síntomas.

ABSTRACT

The main target of COVID-19 has been adults, making that the experience gathered by them be derived to children. But, as time goes by, the knowledge is showing us that children can have multisystemic manifestations, leading to more severe cases.

The methodology followed in this review was to search in PubMed and Google Scholar with keywords like: "covid-19; pediatric; children; diagnosis; severity; wuhan; fever; cough; signs and symptoms MESH TERMS", in addition to this, we found 32 more articles. We chose articles published since 2019, in humans, that have registered the signs, symptoms and diagnosis of the clinical studies, researches that compare the characteristics between adults and children, and recommendations about the management of them. Also, after collecting data, percentages were calculated based on the total number of analyzed people, and was subsequently put into graphs.

The results obtained from the literature were that children have less prevalence and milder severity of COVID-19 than adults, nevertheless, new evidence is gradually emerging to support new multisystemic clinical manifestation in children related to inflammatory diseases like Kawasaki Syndrome, sepsis and Multisystemic Inflammatory Syndrome in Children.

We conclude that keeping in mind only the clinical manifestations of oligosymptomatic children may lead to wrong diagnosis, particularly in children younger than 5 years old and in those who have comorbidities and congenital risk factors. Also, there are differences in the physiopathology and immune system of the children and adults that should be studied deeply.

KEYWORDS: COVID-19, child, signs and symptoms.

INTRODUCCIÓN

A inicios de diciembre del 2019, un nuevo tipo de coronavirus capaz de generar enfermedades respiratorias como neumonía, fue detectado en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China (1,2). Siendo catalogado como pandemia por la OMS el 11 de marzo (3).

Durante estos últimos meses el conocimiento sobre el SARS-CoV-2 ha aumentado mucho, aunque todavía información como la transmisión vertical o contagio por lactancia materna no poseen evidencia concluyente (4). Inicialmente la información para la población pediátrica referente a signos, síntomas y su diagnóstico proviene de la experiencia adquirida tratando con adultos sospechosos y contagiados de SARS-CoV-2, debido a escasos reportes de niños contagiados (5).

Esta sección tiene como objetivo puntualizar cuando sospechar una posible infección de SARS-CoV-2, tipo de manifestaciones clínicas, clasificación, gravedad, pronóstico y comparaciones con la población adulta.

La metodología adoptada para confeccionar las figuras fue pesquisar casos clínicos con unidades de análisis de interés, recolectar sus datos en tablas de frecuencia absoluta, sumar todos los elementos de cada variable y calcular su porcentaje respecto del total de individuos. Con dichos porcentajes se confeccionaron las figuras a través de gráficas estadísticas que facilitarían la comparación entre variables.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se ha descrito que el Covid-19 puede estar presente en los infectados sin provocar manifestaciones clínicas, como también es capaz de generarlas, llegando a desencadenar enfermedades como neumonía, síndrome respiratorio agudo grave o síndrome inflamatorio sistémico (6).

Inicialmente, la sospecha de contagiados de SARS-CoV-2 en adultos fue determinada por aquellos que cumplan al menos un criterio de la historia epidemiológica y al menos dos de las manifestaciones clínicas descritas en el documento de Shen, K et al. (7). Derivando de esta población los parámetros de sospecha a los pediátricos, ya que en adultos existe una mayor prevalencia de la enfermedad y mayor sintomatología (5).

Las manifestaciones clínicas descritas por Shen son fiebre, fatiga, tos seca, síntomas respiratorios de vía alta y síntomas gastrointestinales; los descubrimientos imagenológicos de tórax fueron infiltraciones alveolares, de vidrio esmerilado bilateral, y consolidaciones en casos graves; los análisis de

laboratorio en fase temprana: recuento de glóbulos blancos normal o bajo, o recuento de linfocitos bajo; inexistencia de otras infecciones que expliquen las manifestaciones clínicas del cuadro (7).

Otros autores como Lu X. et al. cuyo artículo desarrollado en el Wuhan Children's Hospital, analizaron a 171 niños que manifestaron: tos (48,5%), eritema faríngeo (46,2%), fiebre (41,5%), diarrea (8,8%), fatiga (7,6%), rinorrea (7,6%), vómito (6,4%), congestión nasal (5,3%), taquipnea (28,7%), taquicardia (42,1%), saturación <92% (2,3%) (8).

Además, hospitales de Nueva York han señalado que se han presentado casos pediátricos con síntomas cardiovasculares como angor, signos y síntomas dermatológicos como rash y diaforesis en manos y pies; mucocutáneos como inyección conjuntival y cambios en mucosas; neurológicos como cefalea, alteraciones mentales y confusión; linfadenopatías; y musculoesqueléticos como mialgia y artralgia (9).

En la figura 1 se agrupa información recolectada de 23 artículos que analizaron pacientes pediátricos y/o adultos en hospitales de China. Esta figura se construyó recolectando los valores de las variables fiebre, tos, diarrea y vómito en niños y/o adultos según corresponda de las referencias 8, 10-31. Luego se calculó el total de cada variable y su respectivo porcentaje para ser representado en un gráfico de barras agrupadas. Contemplando una población pediátrica de 567 niños, se registraron con fiebre 296 (52,2%), 304 (53,6%) con tos, 27 (4,8%) con diarrea y 11 (1,9%) con vómito. La población adulta de 1828 individuos, 1148 (62,8%) manifestaron fiebre, 1065 (58,3%) tos, 185 (10,1%) diarrea y 108 (5,9%) vómito.

De la tabla comparativa se desprende que la población pediátrica china presenta manifestaciones clínicas en menor frecuencia que los adultos. Un dato importante es que en el estudio de 1099 adultos efectuado por Guan et al. registraron las temperaturas de los pacientes al llegar al servicio asistencial y durante la hospitalización, registrando 473 y 966 pacientes con fiebre respectivamente, en esta situación se escogió el segundo dato (29)

La revisión bibliográfica de Tian Y, et al. señala que en pacientes COVID-19 positivos también han manifestado más signos y síntomas gastrointestinales como anorexia, náuseas, dolor abdominal y sangrado gastrointestinal (32). Sin embargo, actualmente la población pediátrica sintomática a covid-19 no solo ha llegado a manifestar signos y síntomas respiratorios, gastrointestinales y fiebre, sino también cardiovasculares, musculoesqueléticos, dermatológicos, neurológicos y genitourinarios.

Esto ha ampliado el marco diagnóstico en pacientes

pediátricos, para llegar a considerar diagnósticos como el síndrome inflamatorio multisistémico. (33, 34).

DIAGNÓSTICO Y GRAVEDAD EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

Las personas sospechosas de estar contagiadas son confirmadas mediante exámenes positivos de SARS-CoV-2 con la técnica de cadena de reacción de polimerasa en tiempo real (rRT-PCR) de muestras salivales, tracto respiratorio, sangre o heces (5, 35).

Estudios de comienzo de año, clasificaron a los contagiados según su gravedad: infección asintomática, leve, suave, moderado, grave y crítico (36). De manera similar, Calvo C. et al. nos señaló los cuadros leves y graves provocados por COVID-19 en pacientes pediátricos tras analizar muestras de laboratorios y exámenes imagenológicos (4).

La mayoría de los niños padecen cuadros leves, sin neumonía ni fiebre alta, por lo que tienen un buen pronóstico y se recuperan entre 1 y 2 semanas (7). Es más, según el estudio de 2143 niños realizado por Dong et al. el 4,4% eran asintomáticos, 50,9% casos leves y el 38,8% casos moderados, siendo en total el 94,1% de los niños contagiados y sospechosos (36).

Actualmente la enfermedad provocada por SARS-CoV-2 puede ser diagnosticada como: infección asintomática, Infección del Tracto Respiratorio Superior (TRS), neumonía leve, neumonía grave o crítico (7), síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), síndrome de Kawasaki, sepsis y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) (6).

A continuación, se describirán principalmente manifestaciones clínicas que se han utilizado para diagnosticar a la población pediátrica:

a) Los pacientes con neumonía llegan a presentar fiebre, dolor torácico, disnea y tos con expectoración herrumbrosa (37). Shen K, et al. hizo la distinción entre neumonía leve y grave, reconociendo al primero con un infiltrado pulmonar era suficiente, mientras que el segundo se diagnostica cumpliendo ya sea: taquipnea, saturación de oxígeno menor a 92%, hipoxia, compromiso del estado de conciencia, anorexia o deshidratación (7).

b) El síndrome de distrés respiratorio agudo se diagnostica en pacientes con edema pulmonar agudo, hipoxia, y con pruebas imagenológicas: infiltrado bilateral, atelectasia lobular o consolidaciones (38).

c) El síndrome de Kawasaki es una enfermedad prevalente en niños < 5 años, diagnosticado al manifestar: fiebre por 5 días o más; eritema, queilitis, lengua aframbuesada, eritema de la mucosa oral y

faríngea; inyección conjuntival bulbar sin exudado; rash maculopapular, eritrodermia difusa o eritema multiforme; eritema y edema de manos y pies, descamación periungueal; linfadenopatía cervical mayor a 1,5 cm (6).

Además, quienes la padecen, pueden presentar signos y síntomas cardiovasculares como: miocarditis, pericarditis, regurgitación yugular, shock, anomalías de arteria coronaria, aneurismas arteriales, gangrena periférica. Manifestaciones respiratorias: infiltrado intersticial y peribronquial, nódulos pulmonares. Síntomas musculoesqueléticos como artritis y artralgia. Signos y síntomas como diarrea, vómito, dolor abdominal, hepatitis, ictericia, mucocele en vesícula biliar, pancreatitis. Manifestaciones neurológicas como irritabilidad extrema, meningitis aséptica, parálisis del nervio facial e hipoacusia. Y signos genitourinarios como uretritis/meatitis, e hidrocele (39).

d) El diagnóstico de sepsis está asociada al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), la cual manifiesta fiebre, compromiso del estado de conciencia, oliguria, taquicardia e hiperpnea junto a leucocitosis e hipoxemia (40).

e) El síndrome inflamatorio sistémico en niños (SIRS) se presenta en la población pediátrica mayor a 5 años, aparece tardíamente tras la infección de SARS-CoV-2 y comparte varias manifestaciones clínicas con el síndrome de Kawasaki (34). El síndrome es definido por fiebre persistente, inflamación y disfunción multisistémica. Además, los niños que lo presentan tendrán rash, compromiso multisistémico (cardíaco, respiratorio, renal, gastrointestinal, dermatológico y neurológico) (6).

Dentro de los signos y síntomas cardíacos está la disfunción cardíaca, síncope, hipotensión, shock o miocarditis. Presentan síntomas respiratorios como disnea o tos. Llegan a manifestar edema en manos, pies o labios, enantema u odinofagia. Respecto al compromiso gastrointestinal: vómitos, dolor abdominal y diarrea. Signos dermatológicos como conjuntivitis sin secreción, exantema polimorfo, linfadenopatía. Y síntomas neurológicos: cefalea y confusión (6).

En la figura 2 se agrupan los pronósticos de gravedad recolectada de 14 artículos que analizaron pacientes pediátricos o adultos de China, que detallaron los casos asintomáticos, leves, moderados, graves y críticos. La figura se construyó considerando como “leve” a los parámetros de leves y moderados considerados por cada autor y como “grave” a los conceptos de graves y críticos, después se calculó el total de cada variable “asintomático”, “leve” y “grave” y sus respectivos porcentajes según el total de 2243 niños o el total de 1803 adultos, para finalmente ser representado

en una gráfica de barras subdivididas y mostrar las proporciones de cada pronóstico según población.

La población pediátrica abarca a 2243 niños, de los cuales 118 (5,26%) eran asintomáticos, 1997 (89,03%) eran leves y 128 (5,71%) eran graves. La población adulta recolecta casos de 1803 adultos, de ellos 8 (0,44%) eran asintomáticos, 1297 (71,94%) eran leves y 498 (27,62%) eran graves.

En la figura expuesta se aprecia que hay más pacientes adultos con evolución grave que los pediátricos. Respecto al estudio de Guan et al. se entiende como “no grave” y “grave” según las definiciones estipuladas por el “American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America” (29).

Lo previamente expuesto no es nuevo, es más, varios autores han llegado a la misma conclusión y además han propuesto posibles causas atribuibles a la menor susceptibilidad a enfermedades graves en niños por SARS-CoV-2. Estas hipótesis han sido de índole por factores externos (como culturales y estilos de vida) o por la inmunología de estos grupos: los niños suelen estar bajo cuidado en casa, lo que disminuiría la exposición a patógenos y/o pacientes enfermos (36), por ende no realizan tantas actividades fuera de hogar y realizan menos viajes internacionales (41); los jóvenes tienen mejor respuesta inmune innata y más sanas las vías respiratorias debido a ser menor la cantidad de estos que fuma, haber estado menos tiempo en exposición a la polución y tener menos desórdenes subyacentes (41); el SARS-CoV-2 se une al receptor Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ACE2) (42), a lo que se especula que niños y niñas son menos sensibles al SARS-CoV-2 debido al menor desarrollo y función de la ACE2 en relación a los adultos (43), coincidiendo con estudios que revelan que la expresión de ACE2 en epitelio nasal en niños es menor que en adultos (44), pero también hay reportes afirmando que la cantidad y actividad de la ACE2 no tiene diferencias significativas entre muestras de lavado broncoalveolar de ambas poblaciones (45); el sistema inmune de los niños está constantemente enfrentándose a nuevas infecciones respiratorias, por lo que tendrán mayores niveles de anticuerpos (36), también se ha planteado que los niños al poseer timo, su aporte de linfocitos T permitiría mejorar la respuesta inmune adaptativa (46), asimismo esto concuerda con la factibilidad de generar una sobreestimulación de linfocitos T, desencadenar tormentas de citocinas y provocar una excesiva respuesta inflamatoria (47).

En las figuras 3 y 4 se exponen los datos obtenidos por Dong Y. et al. en 2141 niños clasificados según sus edades y la gravedad de su enfermedad.

Estas figuras se confeccionaron a partir de la Tabla 2 de su artículo original, a partir de dicha tabla de frecuencias absolutas se calcularon los porcentajes considerando el total como los 2141 niños del estudio. Finalmente se representaron los porcentajes en gráficas de barras agrupadas derecha y la izquierda en gráfica sectorial, el cual expone el porcentaje total de cada grupo etario en estudio.

Los pacientes asintomáticos fueron 94 (4,39%), los leves 1091 (50,96%), los moderados 831 (38,81%), los graves 112 (5,23%) y los críticos 13 (0,61%) (36).

De los gráficos confeccionados se aprecia que gran parte de la población pediátrica manifiesta el COVID-19 de forma leve (50,96%) o moderada (38,81%), mientras que los graves en total alcanzan el 5,8%.

De esto hay que destacar que los pacientes graves tienden a ser los menores a 5 años de este estudio. Una posible explicación es que aquellos pacientes nacidos con enfermedades congénitas que a la vez sean factores de riesgo, provocará complicaciones en el desarrollo del cuadro del paciente.

Los factores de riesgo asociados a la población pediátrica son inmunosupresión, cardiopatía congénita, patologías pulmonares crónicas como fibrosis quística; asma bronquial; ser usuario de corticoides e inmunosupresores; anemia de células falciformes o enfermedad renal crónica (38). Por otro lado, la sociedad chilena de pediatría indica que los grupos de riesgo serían pacientes: inmunodeprimidos; cardiopatías cianóticas, no cianóticas y otras hemodinámicamente significativas; enfermedades neuromusculares y encefalopatías moderadas o grave; patología respiratoria crónica, considerando el asma grave; enfermedad de células falciforme homocigota o doble heterocigota y diabetes tipo 1 con mal control metabólico (48).

Concordante con lo anterior, un estudio en Alemania sobre niños y adolescentes diagnosticados con diabetes tipo 1 entre el 2020-2018 señala que hay tanto un aumento significativo de pacientes con cetoacidosis diabética, como un aumento significativo en la incidencia de pacientes con cetoacidosis diabética grave, destacando a los niños menores de 6 años como el grupo de mayor riesgo (51.9% en 2020 vs 18.4% en 2019) (49).

CONCLUSIÓN

A partir de la recopilación epidemiológica de población pediátrica y adulta china y reporte de constelación de signos y síntomas no solo de la esfera respiratoria, sino también comprometiendo más sistemas. Se concluye que entre las poblaciones pediátricas y adultas las presentaciones clínicas y pronóstico difieren, conllevando a riesgo de posibles cuadros graves en

población pediátrica oligosintomática, como SDRA, sepsis y SIRS. Para el clínico, destaca que población pediátrica positiva para SARS-CoV-2, alrededor del 50% (52.2%) se presentarán febriles.

De acuerdo con la evidencia revisada, la población pediátrica, aparentemente es menos susceptible a una enfermedad grave por SARS-CoV-2, ante lo cual se propone su sistema inmunológico en constante desarrollo apoyado por una mejor respuesta adaptativa, diferencias fisiopatológicas en la interacción del virus y ACE2 y factores protectores y de riesgo. No obstante, se identifica que entre la población pediátrica, el grupo etario menor a 5 años es el de mayor incidencia de cuadros graves, principalmente explicados por factores congénitos.

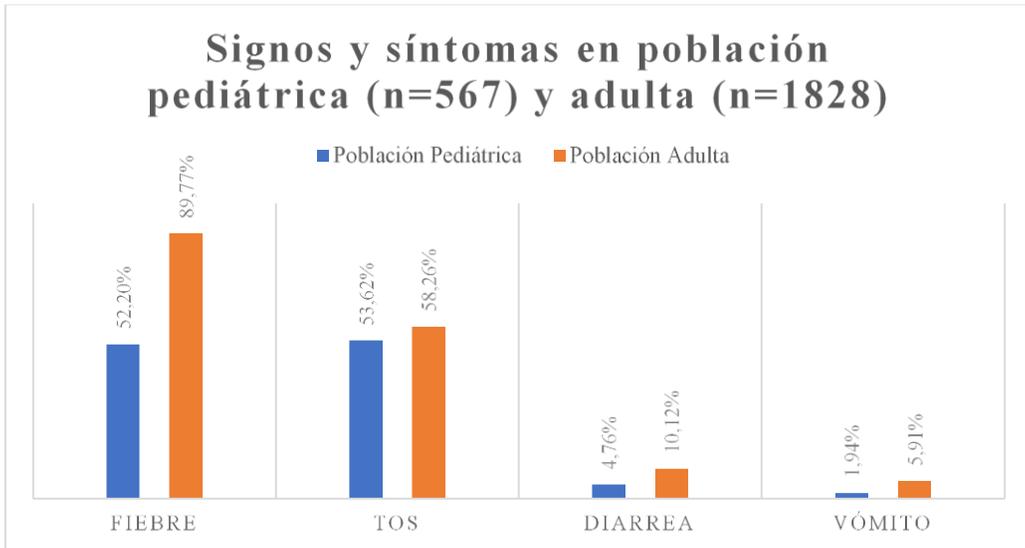


Figura 1 de elaboración propia que expone la prevalencia de fiebre, tos, diarrea y vómito en población pediátrica y adulta de China. Datos obtenidos de las referencias 8 y 10-31.

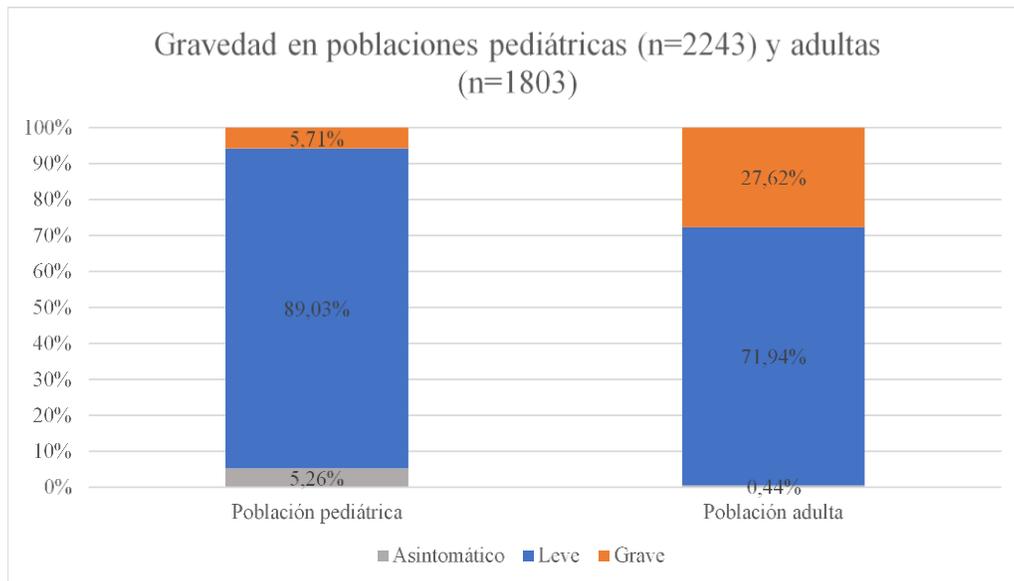
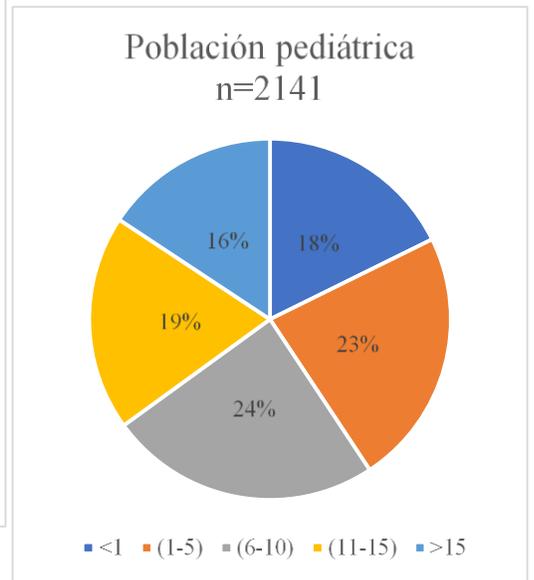
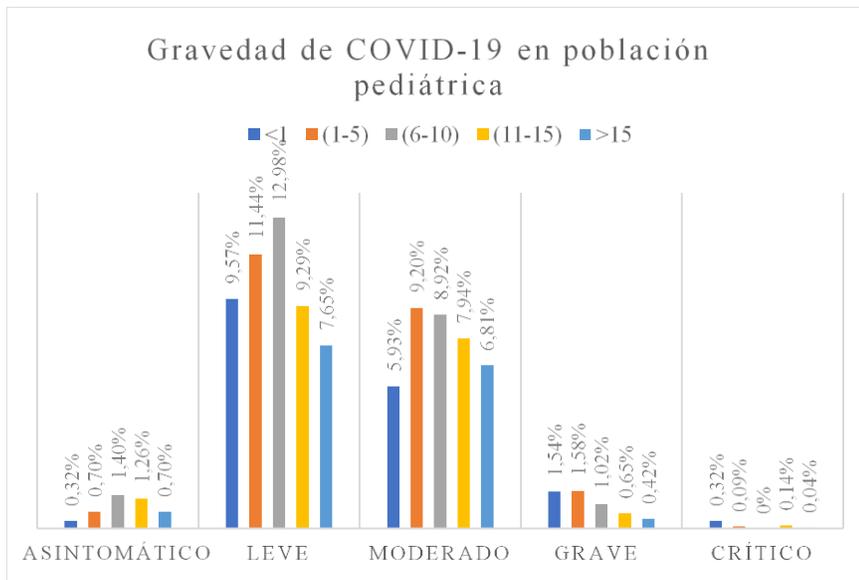


Figura 2 de elaboración propia, que expone la prevalencia según gravedad entre las poblaciones pediátricas y adultas de China. Datos obtenidos de las referencias 11-18; 24; 28-31; 36.



Figuras 3 y 4: gráficas de elaboración propia, la izquierda señala la gravedad de la población pediátrica contagiada de SARS-CoV-2 según intervalos etarios, y la derecha señala el porcentaje de cada grupo etario. Datos obtenidos de la referencia 36.

Correspondencia

Joaquín Silva Serrano

joaquinsilva@ug.uchile.cl

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para la realización de este trabajo.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación a este trabajo.

Información sobre el artículo

Recibido el 10 de julio de 2020.

Aceptado el 27 de agosto de 2020.

Publicado el 8 de octubre de 2020.

Referencias

1. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Eng J Med*. 2020;382(13):1199-1207.
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
3. Who.es [Internet]. COVID-19: cronología de la actuación de la OMS. 27 Abril 2020 [Actualizado 27 de abril; citado 3 Mayo 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline---covid-19>
4. Calvo C, García López-Hortelano M, de Carlos Vicente J, Vázquez Martínez J. Recomendaciones sobre el manejo clínico de la infección por el «nuevo coronavirus» SARS-CoV2. *Anales de Pediatría*. 2020;92(4):241.e1-241.e11.
5. Feng F, Xiaoping L. Facing the pandemic of 2019 novel coronavirus infections: the pediatric perspectives. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2020;58(0):E001.
6. Cofré F, Izquierdo G, Tapia L, Poli C, Delpiano L, Conca N. Recomendación para la sospecha diagnóstica y manejo inicial del Síndrome Inflamatorio Multisistémico (SIM-COVID-19) en contexto pandemia SARS-CoV-2 [Internet]. *Sochinf.cl*. 2020 [citado 16 Julio 2020]. Disponible en: http://www.sochinf.cl/portal/templates/sochinf2008/documentos/2020/Recomendaciones_Sindrome_Inflamatorio_Multisistemico_SARS-CoV-2.pdf
7. Shen K, Yang Y, Wang T, Zhao D, Jiang Y, Jin R et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World Journal of Pediatrics*. 2020;16(3):223-231.
8. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li Y, Qu J et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Eng J Med*, 2020;382(17):1663-1665.
9. Dufort E, Koumans E, Chow E, Rosenthal E, Muse A, Rowlands J et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Eng J Med* 2020;383:347-358.
10. Ma Y, Xia S, Wang M, Zhang S, DU W, Chen Q. Clinical features of children with SARS-CoV-2 infection: an analysis of 115 cases. *Chinese journal of contemporary pediatrics*. 2020;22(4):290-293.
11. Chang T, Wu J, Chang L. Clinical characteristics and diagnostic challenges of pediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J. Formos. Med. Assoc.* 2020;119(5):982-989.
12. Liu W, Zhang Q, Chen J, Xiang R, Song H, Shu S et al. Detection of Covid-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China. *N Eng J Med*. 2020;382(14):1370-1371.
13. Feng K, Yun Y, Wang X, Yang G, Zheng Y, Lin C. Analysis of CT features of 15 Children with 2019 novel coronavirus infection. *Chinese Journal of Pediatrics* 2020;58:E007.

14. 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; ciaa198.
15. Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: different points from adults. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(5):1169-1174.
16. Wang D, Ju X, Xie F, Lu Y, Li F, Huang H. Clinical analysis of 31 cases of 2019 novel coronavirus infection in children from six provinces (autonomous region) of northern China. *Chinese Journal of Pediatrics.* 2020;58(4):E011.
17. Jiang J, Duan L, Xiong D, Feng Y, Liu X, Yu J. Epidemiological and clinical characteristics of novel coronavirus infection in children: Thoughts on the diagnostic criteria of suspected cases outside Hubei Province. *Chin Pediatr Emerg Med* 2020;27.
18. Li W, Cui H, Li K, Fang Y, Li S. Chest computed tomography in children with COVID-19 respiratory infection. *Pediatr Radiol.* 2020 May;50(6):796-799
19. Chen M, Fan P, Liu Z, Li J, Huang S, Wu W et al. Clinical characteristics of 10 children with COVID-19 outside of Wuhan in Hubei Province. 2020 Mar: 27. Disponible en: <https://www.researchsquare.com/article/rs-18255/v1>
20. Han Y, Feng Z, Sun L, et al. Comparative Analysis of Clinical Characteristics in Children and Adults with 2019 Novel Coronavirus Infection: A Descriptive Study. 2020 Mar: 18. Disponible en: <https://www.researchsquare.com/article/rs-17872/v1>
21. Shen Q, Guo W, Guo T, et al. Novel coronavirus infection in children outside of Wuhan, China. *Pediatr Pulmonol* 2020;55:1424-1429.
22. Wang Y, Zhu F, Wu J, Wang C, Liu J, Chen X et al. Epidemiological and Clinical Characteristics of 74 Children Infected with SARS-CoV-2 in Family Clusters in Wuhan, China. *The Lancet.* 2020.
23. Chen, C, Cao, M, Peng, L, Guo, X, Yang, F, Wu, W, et al. Coronavirus Disease-19 Among Children Outside Wuhan, China. *The Lancet.* 2020.
24. Du W, Yu J, Wang H, Zhang X, Zhang S, Li Q, et al. Clinical characteristics of COVID-19 in children compared with adults in Shandong Province, China. *Infection.* 2020;48(3):445-452.
25. Bai K, Liu W, Liu C, Fu Y, Hu J, Qin Y, et al. Clinical Analysis of 25 Novel Coronavirus Infections in Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2020.
26. Lu Y, Wen H, Rong D, Zhou Z, Liu H. Clinical characteristics and radiological features of children infected with the 2019 novel coronavirus. *Clin Radiol.* 2020;75(7):520-525.
27. Zhong Z, Xie X, Huang W, Zhao W, Yu Q, Liu J. Chest CT findings and clinical features of coronavirus disease 2019 in children. *J. Cent. South Univ.* 2020;45(3):236-242.
28. Liu J, Liu Y, Pu L, Xiong H, Li C, Zhang M, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts severe illness patients with 2019 novel coronavirus in the early stage. *medRxiv* 2020.
29. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Laing WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *medRxiv* 2020.
30. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323(11):1061-1069.
31. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020; ciaa248.
32. Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51(9):843-851.
33. McCrindle B, Rowley A, Newburger J, Burns J, Bolger A, Gewitz M et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 2017;135(17).
34. Shah S, Munoz A. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in COVID-19 Pandemic. *Indian J Pediatr* 2020.
35. To K, Tsang O, Leung W, Tam A, Wu T, Lung D et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020;20(5):565-574.
36. 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(6):e20200702.
37. Luna C, Jolly E. Síndromes parenquimatosos pulmonares. En: Argente A, Álvarez M. *Semiología médica: fisiopatología, semiotécnica y propedéutica: enseñanza basada en el paciente.* Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Médica Panamericana, 2019. p.564-569.
38. Reyes, A, Denegri M. Manejo Infeccioso en Pediatría y Cuidados Intensivos Pediátricos en Pacientes con COVID-19. *Unidad de Infectología HFBC.* 2020.

39. McCrindle B, Rowley A, Newburger J, Burns J, Bolger A, Gewitz M et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 2017;135(17).
40. Taddey W. Shock. En: Argente A, Álvarez M. *Semiología médica: fisiopatología, semiotécnica y propedéutica: enseñanza basada en el paciente*. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Médica Panamericana, 2019. p.471-478.
41. Lee P, Hu Y, Chen P, Huang Y, Hsueh P. Are children less susceptible to COVID-19?. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 2020; 53(3):371-372.
42. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003;426(6965):450-454.
43. Fang F, Lu X. Facing the pandemic of 2019 novel coronavirus infections: the pediatric perspectives [Chinese]. *Chinese Journal of Pediatrics* 2020 Feb 2;58(0):E001.
44. Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults. *JAMA* 2020;323(23):2427.
45. Schouten L, van Kaam A, Kohse F, Veltkamp F, Bos L, de Beer F et al. Age-dependent differences in pulmonary host responses in ARDS: a prospective observational cohort study. *Annals of Intensive Care* 2019;9(1).
46. Rao V, Arakeri G, Subash A, Rao J, Jadhav S, Suhail Sayeed M et al. COVID-19: Loss of bridging between innate and adaptive immunity?. *Med. Hypotheses*. 2020;144:109861.
47. Yazdanpanah F, Hamblin M, Rezaei N. The immune system and COVID-19: Friend or foe?. *Cell Mol Life Sci* 2020;256:117900.
48. Sociedad Chilena de Pediatría. COVID-19 en Chile: recomendaciones a los médicos que atienden niños. 19 Marzo 2020 (consultado 6 mayo 2020). Disponible en: <https://sochipe.cl/v3/post.php?id=4363>
49. Kamrath C, Mönkemöller K, Biester T, et al. Ketoacidosis in Children and Adolescents With Newly Diagnosed Type 1 Diabetes During the COVID-19 Pandemic in Germany. *JAMA* 2020;324(8):801.