

EN SERIO, ¿MI HIJO TIENE COVID-19?

REALLY, "MY SON HAS COVID-19?"

Roque Antonio Aouad Torrez¹

Resumen

El SARS-COV-2 es el agente causal de la COVID-19, pandemia que ha generado revuelo mundial, haciendo una transformación de 360° en la cotidianidad de la humanidad. Enfocaremos el impacto que la COVID-19 ha tenido en la edad pediátrica, el papel que juegan estos en la transmisibilidad de la enfermedad, presentación clínica y cortejo sintomático evolutivo en estas edades, apoyo paraclínico incluyendo métodos diagnósticos etiológicos, imágenes y biomarcadores. Enfocaremos el Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico asociado temporalmente con COVID-19 como complicación severa de la enfermedad; se enfatizará, basado en la evidencia las mejores alternativas terapéuticas y preventivas disponibles hasta la fecha.

Palabras clave: SARS-COV-2, COVID-19, Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico.

Abstract

SARS-COV-2 is the causal agent of COVID-19, a Pandemic that has generated a worldwide stir, making a 360 ° transformation in the daily lives of humanity. We will focus on the impact that COVID-19 has had in pediatric age, the role that these play in the transmissibility of the disease, clinical presentation and evolutionary symptomatic courtship at these ages, paraclinical support including etiological diagnostic methods, images and biomarkers. We will focus on Pediatric Multisystemic Inflammatory Syndrome temporarily associated with COVID-19 as a severe complication of the disease; the best therapeutic and preventive alternatives available to date will be emphasized, based on evidence.

Keywords: SARS-COV-2, COVID-19, Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome.

Fecha de recepción: 09.10.2020
Fecha de aceptación: 16.10.2020

¹ Médico Pediatra, Universidad de los Andes, Venezuela. Pediatra Infectólogo. Clínica Lugo Maracay, Estado Aragua, Venezuela. RRSS: @atra1962

El SARS-CoV-2 agente causal de la enfermedad COVID-19, es el séptimo coronavirus que infecta al humano; a saber, el SARS-CoV, MERS-CoV y el SARS-CoV-2 estos pueden causar una enfermedad grave, potencialmente mortal, mientras que el HKU1, NL63, OC43 y 229E están asociados con síntomas leves del tracto respiratorio y gastrointestinal, en la gran mayoría de los casos ⁽¹⁾

La mayor parte de la literatura respecto a la enfermedad se ha centrado en adultos, quizás porque han sido estos los más expuestos a contraerla, ya que los chicos han estado resguardados en casa, son el tesoro más cuidado del grupo familiar, amén de que las actividades escolares presenciales fueron suspendidas en el contexto de medidas tomadas para mitigar la Pandemia.

El impacto de la infección por SARS-CoV-2 en niños es claramente diferente a la observada en adultos. En el brote de China se observó una incidencia muy baja en menores de 18 años. De 44.672 casos confirmados en China, sólo 416 (0,9%) se detectaron en niños de 0-9 años y 549 (1,2%) en niños de 10-19 años². España, ha mostrado una seroprevalencia global del 5%, destacándose que cuan más joven es el grupo, menor es el porcentaje de seroprevalencia (1,1% en <1 año; 2,2% en 1-4 años; 3% en 5-9 años; 3,9% en 10-14 años y 3,8% en 15-19 años)⁽³⁾. Islandia ofrece una visión precisa de la distribución por edades, porque la data incluyó a la población asintomática. Este estudio describe una menor prevalencia en el grupo poblacional en niños menores de 10 años en comparación con adolescentes y adultos (0/848 [0%] vs 100/12232 [0,81%], respectivamente). En cuanto al diagnóstico dirigido también mostró una tendencia paralela: el 6,7% frente al 13,7% de los casos confirmados entre los niños menores de 10 años y los de 10 años o más, respectivamente ⁽⁴⁾. Los niños representan menos del 5% de los casos de infecciones por SARS-CoV-2 en los Estados Unidos de Norteamérica, País que hasta la fecha lidera las estadísticas de morbilidad por este agente ⁵. En la República Bolivariana de Venezuela el comportamiento de los menores de 19 años infectados por el SARS-COV-2, no aporta diferencias a destacar con los hallazgos mencionados hasta ahora ⁽⁶⁾

Aunque inicialmente se suponía que los niños tenían un papel relevante en la transmisión de la infección, varios estudios apuntan a que no ocupan un puesto tan importante. Cuando

miramos rastreo de contactos, los niños parecieran no ser fuente habitual de infección en la mayoría de los casos en la pandemia actual, queda por responder si esta menor propensión a adquirir y transmitir la infección se debe a algún tipo de resistencia biológica natural o adquirida o a una menor exposición. ⁽⁷⁻⁹⁾ Entre los aspectos que se discuten como posibles factores está la suposición de que la respuesta inmune del niño es diferente a la del adulto, y que esta sea parte de la patogenicidad observada en los mayores. Por el contrario, la mayor exposición de los niños a infecciones respiratorias y las vacunas indicadas en ellos como parte de su esquema de Inmunización propuesto por las diferentes autoridades mundiales y regionales, pudieran generarles un “training” inmunológico sostenido, que a la larga facilitaría mayor nivel de competencia inmunológica frente a virus, al menos, más que en los adultos. Otra posible explicación sería la menor madurez y funcionalidad de la ACE2, receptor para el SARS-COV-2, en la población infantil. ⁽¹⁰⁾

En otro contexto, con baja transmisión comunitaria, se realizó un estudio de 1.286 contactos aplicando Reacción en Cadena de la Polimerasa en tiempo real (PCR-TR) seriadas, independientemente de los síntomas, y se observó que los niños eran tan susceptibles a la infección como los adultos; las tasas de ataque en niños de 0-9 años y 10-19 años fueron de 7,4 y 7,1% respectivamente, comparados con tasas de 6% y 4,9% en los grupos de 30-39 años y 40-49 años, sin que existan diferencias significativas entre los grupos ⁽¹¹⁾. Se especula sobre la capacidad de los menores de transmitir la infección a otras personas, atendiendo a la presencia de virus viables en muestras nasofaríngeas, donde se han observado cargas virales de ARN del mismo orden que las que se detectan en adultos, incluso en neonatos; además este virus es viable en cultivos celulares posteriores, indicando esto su potencial infectocontagiosidad ⁽¹²⁾. En estudios de casos y contactos, en el informe de la Misión de la OMS en China no se encontró en ningún caso que el caso índice fuera un niño ⁽²⁾ y posteriormente se han detectado pocos casos, lo que apuntaría a la menor capacidad de transmitir la infección en los primeros años de vida, pero aún falta tela que cortar y data que revisar. El tiempo nos dará la oportunidad de esclarecer estas dudas.

En todas las series los niños desarrollan un curso clínico mucho más leve, predominando y por mucho el curso asintomático de la infección por el SARS-COV-2. En relación al tipo de manifestaciones clínicas presentes en la población infantil con COVID-19, la fiebre es el síntoma más frecuente (58,3%), seguido de la tos (47,3%) y el dolor de garganta

(18,3%). También son frecuentes la rinorrea (15,9%) y los síntomas gastrointestinales (12,7%). La conjuntivitis y las manifestaciones dermatológicas variopintas, aun cuando son menos frecuentes, se describen. Otros síntomas presentes en adultos, como dolores de cabeza o mialgia, generalmente no se informan en niños.⁽¹³⁾

Aunque en menor proporción que los adultos, también los niños pueden tener un curso grave de la enfermedad. Se evidencia mayor proporción de casos graves en menores de 1 año y en presencia de comorbilidades⁽¹⁴⁾. En China sólo 2,5% y 0,2% de los menores detectados desarrollaron enfermedad grave o crítica respectivamente⁽¹⁶⁾. Taquipnea, disnea y cianosis se presentan como la progresión de la enfermedad y sucede alrededor de la primera semana de iniciada la sintomatología. Puede observarse progresión rápida a insuficiencia respiratoria que no se corrige con oxígeno suplementario, seguido de Síndrome séptico y génesis de Falla Orgánica Multisistémica con compromiso vital del paciente en algunos los casos.⁽¹⁷⁾ Últimamente muchos países de Europa y América con transmisión comunitaria intensa, han notificado casos graves con un síndrome inflamatorio sistémico, con características similares a la Enfermedad de Kawasaki (18-20). Inicialmente, el Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH) lo denominó Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico (SIMP)⁽²¹⁾. Debido a la coincidencia temporal con la pandemia de SARS-CoV-2, se ha propuesto una asociación con SIMP y este agente, denominándose Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico asociado temporalmente con COVID-19 (SIMP-TS). Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC), la OMS y el RCPCH han publicado sus propias definiciones de caso.⁽²²⁻²⁴⁾

La duración de la enfermedad leve-moderada está alrededor de 10 días y sobre los 20 días en los pacientes críticamente enfermos, los pacientes pediátricos tienen recuperaciones más rápidas y mejor pronóstico que los adultos^(15, 25).

En cuanto a la infección en el Recién Nacido (RN) por el SARS-COV-2, actualmente no hay suficiente información y se necesitan más estudios. El RN en este contexto de Pandemia, producto de una madre infectada por SARS-COV-2, representa un reto diagnóstico y de manejo. El primer RN diagnosticado mediante PCR-TR de una muestra nasofaríngea fue un recién nacido de 36 horas en la China⁽²⁶⁾, posteriormente se han informado unos cuantos casos más de infección neonatal por SARS-CoV-2 (27, 28), asintomáticos o con síntomas leves

en su mayoría, pero algunos casos progresaron a una enfermedad grave ^(29, 30). Al enfocar la transmisión vertical, resulta una consideración factible, sobre todo posterior a las publicaciones de casos de RN de madres con infección por SARS-CoV-2 que presentaron IgM positiva contra el SARS-CoV-2 al nacer, pero una PCR negativa para el SARS-CoV-2 (31, 32) y detección del ARN del SARS-CoV-2 en la placenta de embarazos con COVID-19 ⁽³³⁾. Sin embargo, insistimos, estos datos deben interpretarse con cautela, al menos hasta tener una data más nutrida.

La mayoría de las sociedades científicas no han desaconsejado la lactancia materna, aun cuando recientemente, se publicó la detección de SARS-CoV-2 en la leche materna humana mediante PCR-TR, este hecho amerita más estudios ⁽³⁴⁾.

La PCR-TR para determinar SARS-CoV-2 del hisopo nasofaríngeo o saliva se considera la prueba diagnóstica estándar de oro para documentar la enfermedad aguda por este agente infeccioso, siendo la piedra angular de la estrategia de Salud Pública para la contención de la enfermedad. Sin embargo, debido a su sensibilidad subóptima (70%), se puede considerar una nueva prueba de la misma muestra o incluso de muestras que ameriten técnicas invasivas, para casos no confirmados por esta vía, pero con altísima sospecha clínico-epidemiológica de infección por el SARS-COV-2 ⁽³⁵⁾. Por otro lado, la serología del SARS-CoV-2 tiene una función diagnóstica relevante en las etapas tardías de la enfermedad, (superada la primera semana), incluido el SIMP-TS o para los estudios de seroprevalencia, aun a sabiendas que su sensibilidad, como estudio único diagnóstico, deja muchísimo que desear hasta los momentos.

Los marcadores de laboratorio típicos de COVID-19 en adultos no son prevalentes en Pediatría, por tanto, en la COVID-19 pediátrica confirmada o sospechada el recuento de linfocitos, el Dímero D, la Ferritina, la Proteína C Reactiva, la Procalcitonina, Lactato Deshidrogenasa y las enzimas hepáticas resultarían los biomarcadores solicitados para la orientación clínico epidemiológica en la enfermedad grave ⁽³⁶⁻³⁹⁾. Sin embargo, sus puntos de corte en la COVID-19 y la asociación con la enfermedad grave no están tan bien definidos en el área pediátrica, por lo menos no, como en la enfermedad del adulto.

El diagnóstico por imágenes en pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2 no es fácil, tomando en cuenta que en estadios precoces de la infección las imágenes (sobre todo Rx de

Tórax) pueden ser normales y la dinámica en los cambios radiológicos se correlaciona con la evolución clínica de la enfermedad. Los hallazgos que se observan en Rx de tórax son inespecíficos y destacan la presencia de imágenes en vidrio esmerilado en ambos lóbulos pulmonares con marco predominantemente periférico y superpuestas con la sospecha radiodiagnóstica de otras infecciones virales o bacterianas hace cuesta arriba el diagnóstico imagenológico con esta herramienta ⁽⁴⁰⁾

Los primeros hallazgos de la Tomografía Computarizada (TC) en pacientes documentados con COVID-19, mostraron que el 65% de lesiones involucraban dos o más lóbulos y se distribuían principalmente en la zona periférica del pulmón (97%). El 35% de los pacientes tenían afectación unilobular y era el lóbulo inferior derecho el más afectado. Las lesiones tempranas rara vez se consolidaron (6%). Las manifestaciones bastante características fueron engrosamiento vascular (80%), signo de halo (64%), patrón de vidrio esmerilado (40%) y signo de broncograma aéreo (48%) ⁽⁴¹⁻⁴³⁾. El uso seguro de la TC para estudiar a los pacientes con COVID-19 es un desafío logístico y puede abrumar los recursos disponibles. En general, instamos a la precaución y alentamos la revisión de directrices publicadas sobre el uso de imágenes de TC ⁽⁴⁴⁾

Los pacientes pediátricos con una infección por SARS-CoV-2 generalmente desarrollan una infección asintomática o una enfermedad leve, ocasionalmente enfermedad moderada y muy rara vez a enfermedad grave o crítica. Definiéndose como enfermedad leve o moderada, niños con algunos síntomas y signos sugestivos de COVID-19, que no tienen dificultad respiratoria y tienen saturación de oxígeno mayor de 94%. En la enfermedad moderada hay evidencia clínica o imagenológica de enfermedad respiratoria baja, mientras que en la leve no la hay. En estos casos el tratamiento es netamente sintomático, Acetaminofén o Paracetamol para fiebre y malestar, pudiéndose utilizar AINES, previo descarte de infección por virus Dengue. Un porcentaje menor al 10% de los casos presentan coinfección bacteriana, razón por la cual el uso de antimicrobianos en forma regular, a las claras es injustificado ⁽⁴⁵⁾

El tratamiento específico se ha centrado en dos estrategias diferentes; control de la replicación viral, útil en estadios tempranos de la enfermedad y tratamiento inmunomodulador para limitar los efectos deletéreos de una respuesta inflamatoria excesiva (Tormenta de Citoquinas), que ocurre en la etapa intermedia y tardía de la enfermedad ⁽⁴⁶⁾

En pacientes con una infección moderada o grave asociada a hipoxemia (Saturación de Oxígeno < 92% aire ambiente) la evidencia sugiere tratamiento con Remdesivir^(47, 48) y Dexametasona⁽⁴⁹⁾ Recién la FDA aprobó el uso del Remdesivir para todo paciente hospitalizado con COVID-19 confirmado o sospechado sin importar la gravedad⁽⁵⁰⁾ Remdesivir es el único antiviral que ha demostrado un beneficio clínico, aunque discreto. Podría ser una opción terapéutica en pacientes pediátricos con una infección grave o moderada asociada a hipoxemia con recaudos suplementarios de oxígeno. Las dosis propuestas para la población pediátrica son: a) < 40 Kg de peso: dosis de carga el primer día de 5 mg/kg iv seguido de una dosis de mantenimiento de 2,5 mg/kg iv al día desde el día 2 al día 5 y b) ≥ 40 kg de peso: igual que adultos: dosis de carga el primer día de 200 mg/iv seguido de una dosis de mantenimiento de 100 mg/iv al día desde el día 2 al día 5. Se recomienda en la actualidad realizar tratamientos de 5 días, así como su uso precoz en pacientes hospitalizados con hipoxemia. En casos graves, en UCIP, con carga viral persistente, de no objetivarse mejoría clínica, podría valorar prolongarse hasta un total de 10 días. La principal reacción adversa es la hipotensión infusional. Otras posibles reacciones adversas afectan al tracto gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal etc.). Se han descrito elevación de las transaminasas e insuficiencia renal reversible⁽⁵¹⁾. Es conveniente hacer un uso racional de los fármacos en estudio, evaluando el riesgo-beneficio de forma individual, motivada a la poca evidencia disponible y al escaso conocimiento de la farmacocinética de algunos de estos fármacos en los niños. Extrapolando la dosis de Dexametasona utilizada en el ensayo RECOVERY (49), podría usarse a razón de 0,15 mg/kg cada 24 horas (máximo 6 mg/día) hasta un máximo de 10 días.

El creciente número de pacientes con SIMP-TS, que suelen tener una presentación grave, merece un análisis detallado para establecer la mejor definición e identificación del fenotipo para clasificar a los niños con SIMP-TS (52-54) y alinear su manejo según la guía actual para el tratamiento de la Enfermedad de Kawasaki (55), ayudando así a abordar la variación actual en el tratamiento con respecto a las indicaciones de Inmunoglobulina, Esteroides intravenosos y Ácido acetilsalicílico^(52, 56, 57).

Los indicadores de enfermedad de alto riesgo se extrapolan de la comprensión actual de la Enfermedad de Kawasaki y PIMS-TS, pero se recomienda la vigilancia de las complicaciones cardíacas de PIMS-TS en todos los pacientes, independientemente de la gravedad de la

enfermedad y tratamiento. Este grupo de pacientes amerita marcadores sanguíneos para ayudar a determinar la gravedad de la enfermedad ⁽³⁶⁻³⁹⁾, un ecocardiograma y una detección viral y bacteriana para excluir otras causas infecciosas de enfermedad. Su manejo ha de ser de la mano de un equipo multidisciplinario, facilitándose la toma de decisiones terapéuticas, que incluyen atención de apoyo, uso de Inmunoglobulina Intravenosa, Metilprednisolona, Tromboprolifaxis y terapias biológicas. Se llegó a un consenso de que Infliximab es la terapia biológica de elección para el fenotipo similar a la Enfermedad de Kawasaki, pero existe un equilibrio entre Anakinra, Infliximab y Tocilizumab para los niños con una presentación inespecífica de PIMS-TS. Estas terapias biológicas son anticuerpos monoclonales que buscan inhibir distintos elementos de la cascada inflamatoria (Tormenta de Citoquinas), que aparecen de manera subaguda, en un porcentaje pequeño de los casos de la COVID-19. Actualmente el uso de estas drogas tiene un carácter experimental y muy limitado dentro de protocolos muy bien establecidos a nivel internacional ⁽⁵⁸⁾.

La tromboprolifaxis en el paciente pediátrico debiera considerarse individualmente, esto a razón de la poca frecuencia del fenómeno en este grupo etario. La profilaxis con heparina de bajo peso molecular (Enoxaparina) se justificará en caso de pacientes con factores de riesgo de trombosis (enfermedad oncológica activa, antecedentes familiares o personales de eventos tromboembólicos, obesidad, etc), en pacientes con disfunción severa del ventrículo izquierdo (FE< 30%) o en pacientes graves con imposibilidad de deambulación, especialmente en niños mayores de 12 años y adolescentes. En caso de enfermedad tromboembólica cambiar a dosis de tratamiento, con ajuste de la dosis según los niveles de anti-Xa. En pacientes con profilaxis anticoagulante previa al ingreso, considerar cambiar a dosis de tratamiento anticoagulante ⁽⁵⁰⁾.

Dosis de enoxaparina		
Edad	Dosis de tratamiento	Dosis de profilaxis
<2 meses	1,5 mg/kg/dosis c/12h	0,75 mg/kg/dosis c/12h
≥2 meses	1 mg/kg/dosis c/12h	0,5 mg/kg/dosis c/12h o 1 mg/kg/dosis c/24h

En cuanto a profilaxis de la COVID-19 ninguna droga ha demostrado evidencia significativa en prevenir la infección ni modificar su curso natural y todavía no hay ningún candidato de vacuna aprobado en el mundo que haya demostrado seguridad y eficacia en los estudios de fase III. Cualquier candidato de vacuna no aprobado solo debería aplicarse dentro de lo establecido en protocolos bien estructurados de investigación, y aprobados por comités de investigación y

ética locales e independientes. Las medidas de prevención y/o mitigación son las más importantes para evitar la posibilidad de contagio y transmisión de la infección por el SARS-COV-2, y éstas deben ser más estrictas en áreas geográficas de moderada o alta transmisibilidad, en personal de salud y de primera línea, con riesgo laboral aumentado y en personas con altas posibilidades de complicaciones por edad o comorbilidades⁴⁵

REFERENCIAS

1. Andersen, Kristian G et al. The proximal origin of SARS-CoV-2 Crossref DOI link: <https://doi.org/10.1038/S41591-020-0820-9>.
2. World health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
3. Instituto de Salud Carlos III M de SM de C e I. Estudio Ene-COVID19: Primera Ronda Estudio Nacional De Sero-epidemiología De La Infección Por SARS-COV-2 en España. 2020. https://www.ciencia.gob.es/stfls/MICINN/Ministerio/FICHEROS/ENECOVID_Informe_preliminar_cierre_primera_ronda_13Mayo2020.pdf
4. Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, et al. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic population. *N Engl J Med*. 2020; 382: 2302- 2315.
5. Coronavirus Disease 2019 in Children- United States Feb12-April 2, 2020 -MMWR/ April 6, 2020 / Vol. 69
6. Estadísticas Venezuela | COVID-19 en Venezuela. <https://covid19.patria.org.ve/estadisticas-venezuela/>
7. Danis K, Epaulard O, Bénet T, et al. Cluster of coronavirus disease 2019 (Covid-19) in the French Alps, 2020. *Clin Infect Dis*. 2020; **71**: 825- 832. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa424>; <https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/ciaa424/5819060>.
8. Zhu Y, Bloxham CJ, Hulme KD, et al. Children are unlikely to have been the primary source of household SARS-CoV-2 infections [published online ahead of print March 30, 2020]. *medRxiv*. 2020.
9. Fang F, Luo XP. [Facing the pandemic of 2019 novel coronavirus infections: the pediatric perspectives]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi Chin J Pediatr*. 2 de febrero de 2020;58(2):81-5
10. Baruch S J, et al. Reduced development of COVID-19 in children reveals molecular checkpoints gating pathogenesis illuminating potential therapeutics. *PNAS* October 6, 2020 117 (40) 24620-24626; first published September 3, 2020; <https://doi.org/10.1073/pnas.2012358117>.
11. Bi Q, Wu Y, Mei S, Ye C, Zou X, Zhang Z, et al. Epidemiology and Transmission of COVID-19 in Shenzhen China: Analysis of 391 cases and 1,286 of their close contacts. *medRxiv* [Internet]. 4 de marzo de 2020 [citado 17 de marzo de 2020];2020.03.03.20028423. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.03.20028423v1>
12. Shedding of infectious SARS-CoV-2 in symptomatic neonates, children and adolescents | *medRxiv* [Internet]. [citado 13 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.27.20076778v1>

13. Bialek S, Gierke R, Hughes M, McNamara LA, Pilishvili T, Skoff T. Coronavirus disease 2019 in children — United States, February 12–April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; **69**(14): 422- 426.
14. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics.* 2020; doi: 10.1542/peds.2020-0702
15. Xiaoxia Lu, Liqiong Zhang, Hui Du, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. [publicado en línea March 18, 2020]. *N Engl J Med* doi: 10.1056/NEJMc2005073.
16. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet Lond Engl.* 24 de enero de 2020
17. Chen ZM, Fu JF, Shu Q, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus [publicado en línea antes de su impresión, 2020 Feb 5]. *World J Pediatr.* 2020; 10.1007/s12519-020-00345-5. doi: 10.1007/s12519-020-00345-5
18. Tagarro A, Epalza C, Santos M, Sanz-Santaeufemia FJ, Otheo E, Moraleda C, et al. Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr.* 8 de abril de 2020
19. Coronavirus Disease 2019 in Children — United States, February 12–April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:422–426. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6914e4>
20. Belhadjer Z Méot M Bajolle F et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation.* 2020; 142: 429-436
21. Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance - Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19: RCPCH. 2020. <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19>
22. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. 2020. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
23. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Rapid risk assessment: Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS -CoV-2 infection in children. 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/paediatric-inflammatory-multisystem-syndrome-and-sars-cov-2-rapid-risk-assessment>
24. Centers for Disease Control and Prevention. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>. Accessed May 14, 2020.

25. Chen ZM, Fu JF, Shu Q, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus [publicado en línea antes de su impresión, 2020 Feb 5]. *World J Pediatr.* 2020; 10.1007/s12519-020-00345-5. doi: 10.1007/s12519-020-00345-5
26. Wang S, Guo L, Chen L, Liu W, Cao Y, Zhang LF J. A case report of neonatal 2019 coronavirus disease in China. *Clin Infect Dis.* 2020; **71**: 853- 857.
27. Zeng L, Xia S, Yuan W, et al. Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr.* 2020; **174**: 722.
28. Yu N, Li W, Kang Q, et al. Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020; 559- 564
29. Coronado Munoz A, Nawaratne U, McMann D, Ellsworth M, Meliones J, Boukas K. Late-onset neonatal sepsis in a patient with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; **382**:e49
30. Kamali Aghdam M, Jafari N, Eftekhari K. Novel coronavirus in a 15-day-old neonate with clinical signs of sepsis, a case report. *Infect Dis.* 2020; 52: 427- 429.
31. Zeng H, Xu C, Fan J, et al. Antibodies in infants born to mothers with COVID-19 pneumonia. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020: E1- E2
32. Dong L, Tian J, He S, et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *J Am Med Assoc.* 2020: E1- E3.
33. Patanè L, Morotti D, Giunta MR, et al. Vertical transmission of COVID-19: SARS-CoV-2 RNA on the fetal side of the placenta in pregnancies with COVID-19 positive mothers and neonates at birth [published online ahead of print May 18, 2020]. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020:100145.
34. Groß R, Conzelmann C, Müller JA, et al. Detection of SARS-CoV-2 in human breastmilk [published online ahead of print May 21, 2020]. *Lancet.* 2020.
35. Chiotos K, Bassiri H, Behrens EM, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic: a case series. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2020; **9**(3): 393- 398.
36. Sun D, Li H, Lu XX, et al. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. *World J Pediatr.* 2020; **16**: 251- 259.
37. Liu W, Zhang Q, Chen J, et al. Detection of Covid-19 in children in early January 2020 in Wuhan, China. *N Engl J Med.* 2020; **382**(14): 1370- 1371.
38. Xu Y, Li X, Zhu B, et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med.* 2020; **26**(4): 502- 505.
39. de Ceano-Vivas M, Martín-Espín I, Del Rosal T, et al. SARS-CoV-2 infection in ambulatory and hospitalised Spanish children. *Arch Dis Child.* 2020; **105**: 808- 809.

40. Asociación Española de Pediatría (AEP). Documento de manejo clínico del paciente pediátrico y pacientes de riesgo con infección por SARS-CoV2. <https://www.aeped.es/noticias/documento-manejo-clinico-paciente-pediatrico-y-pacientes-riesgo-con-infeccion-por-sars-cov2>
41. TAO, Ai, Zhenly, Yang. Correlación entre TC tórax y RT-PCR en COVID-19 en China: Un informe de 1014 casos. Febrero 2020. Disponible <https://10.1148/radiology.2020200624>
42. Yuhui Wang, Chenjun Dong. Temporal changes of CT finding in 90 patients with COVID-19 Pneumoniae: A longitudinal study. Radiology Thoracic Imaging. Marzo 2020. Disponible en <https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/radiol.2020200843>
43. Gouquan Huang, Tao Gung. Timely Diagnostic and Treatment Shortens the time to resolution of COVID-19 Pneumonia and Lowers the highest and last CT score from sequential chest CT. American Journal of Roentgenology. Febrero 2020. Disponible en:
44. Colegio Americano de Radiología. Recomendaciones de ACR para el uso de la radiografía de tórax y la tomografía computarizada (TC) para la sospecha de infección por COVID-19. Disponible en: <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection>
45. Sociedad Venezolana de Infectología. COVID-19: ABORDAJE TERAPÉUTICO Y RECOMENDACIONES. <http://www.svinfectologia.org/images/Coronavirus2020/COVID-19%20consenso%20terapeutico%20SVI%20sept%202020%20final-4.pdf>
46. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic-staging proposal. J Hear Lung Transpl. 2020; 39: 405- 407.
47. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19—preliminary report. N Engl J Med. 2020. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2007764>
48. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe COVID-19. N Engl J Med. 2020. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2015301>
49. RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 – preliminary report. N Engl J Med. 2020. Doi: 10.1056/NEJMoa2021436. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2021436>
50. U.S. Food and Drug Administration COVID-19 Update: FDA Broadens Emergency Use Authorization for Veklury (Remdesivir) to Include All Hospitalized Patients for Treatment of COVID-19. https://www.practiceupdate.com/C/105753/56?elsca1=emc_enevs_topic-alert
51. Asociación Española de Pediatría. Documento de manejo clínico del paciente pediátrico con infección por SARS-CoV-2. Extracto del Documento de Manejo Clínico del Ministerio. https://www.analesdepediatria.org/contenidos/pdf/Recomendaciones_pediatricas_Covid1.pdf?4

52. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ* 2020; 369: m2094.
53. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1771–78.
54. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA* 2020; 324: 259.
55. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, 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: e927–99.
56. Swann OV, Holden KA, Turtle L, et al. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with COVID-19 in the United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. *BMJ* 2020; 370: m3249.
57. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health* 2020; 4: 669–77
58. Rachel Harwood, et al. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. *Lancet Child Adolesc Health* Published Online September 18, 2020. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30304-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30304-7)