

Aspectos generales de la COVID-19 en pacientes pediátricos

General aspects of COVID-19 in pediatric patients

Osleidys Rojas-Silva¹ <https://orcid.org/0000-0001-7489-2636>

Alejandro Jarol Pavón-Rojas¹ <https://orcid.org/0000-0002-6391-2184>

Lisvan Cisnero-Reyes¹ <https://orcid.org/0000-0002-4461-3445>

Sergio Orlando Escalona-González^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-4261-6842>

¹Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Zoilo Enrique Marinello Vidaurreta". Las Tunas, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: soresgo@nauta.cu

RESUMEN

Introducción: La COVID-19 no presenta distinción de edades, razas y sexo, los niños y jóvenes representan un sector de la población que no escapa a esta realidad. Identificar precozmente la enfermedad favorece a un mejor pronóstico. Se realizó una revisión bibliográfica, utilizando las bases de datos (PubMed, SciELO, Ebsco y Clinical Key). Los descriptores utilizados fueron: SARS-CoV-2, COVID-19, COVID-19 en niños. La búsqueda aportó 77 artículos, de los cuales se descartaron 47 por no cumplir con de los criterios de inclusión. Se tomaron para citar el trabajo 30, el 100 % del año 2020, son citados.

Objetivo: Describir aspectos generales de la COVID-19 en pacientes pediátricos.

Desarrollo: Para caracterizar la enfermedad existen abundantes artículos científicos a nivel mundial, los pacientes en edades pediátricas son igualmente afectados que el resto de la población. La pertinencia de identificar la enfermedad precozmente, justifica la dispersión existente en la literatura.

Conclusiones: A pesar de los avances científicos realizados en múltiples investigaciones, existen todavía elementos de la enfermedad que deben estudiarse a fondo. Aunque generalmente los pacientes

pediátricos presentan una mejor evolución probablemente influida por la ausencia de comorbilidades existentes en la población adulta, la COVID-19 tiene similar comportamiento.

Palabras clave: SARS-CoV-2; COVID-19; COVID-19 en niños.

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 does not present a distinction of ages, races and sex, children and youth represent a sector of the population that does not escape this reality. Early identification of the disease favors a better prognosis.

Objective: To describe general aspects of COVID-19 in pediatric patients.

Methods: A bibliographic review was performed, using the databases (PubMed, Scielo, Ebsco and Clinical Key). The search descriptors used were: SARS-CoV-2, COVID-19, and COVID-19 in children. The search yielded 77 articles, of which 47 were discarded for not meeting the inclusion criteria. 30, 100 % of the year 2020, were taken to cite the work. The analysis-synthesis, induction-deduction and historical-logical methods were used.

Development: to characterize the disease, there are abundant scientific articles worldwide, pediatric patients are equally affected than the rest of the population. The relevance of identifying the disease early, justifies the dispersion existing in the literature.

Conclusions: Despite the scientific advances made in multiple investigations, there are still elements of the disease that must be studied in depth. Although pediatric patients generally present a better evolution, probably influenced by the absence of existing comorbidities in the adult population, COVID-19 has similar behavior.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; COVID-19 in children.

Recibido: 01/08/2020

Aprobado: 07/09/2020

INTRODUCCIÓN

El SARS-CoV-2 es un nuevo virus que pertenece a la subfamilia *Orthocoronavirinae*, género *Coronavirus* y al subgénero *Sarbecovirus* (beta-coronavirus, beta-2b) y dentro de ellos al linaje 2, que está mucho más próximo genéticamente a los coronavirus de los murciélagos que del SARS humano.⁽¹⁾

La enfermedad provocada por el SARS-CoV-2 se denomina COVID-19.⁽²⁾ Los coronavirus pueden provocar cuadros clínicos que van desde el resfriado común hasta neumonías graves.⁽³⁾

Este nuevo coronavirus fue detectado por primera vez en China, en diciembre de 2019, en Wuhan, capital de la provincia de Hubei. Se ha documentado que se propaga por vía aérea, a través de pequeñas gotas que producen las personas infectadas, y también que se transmite por lágrimas y heces.⁽⁴⁾

La COVID-19 afecta a todas las edades, incluyendo niños. Se han publicado varias series pediátricas en China y se confirma que los casos pediátricos oscilan entre el 0,8 y el 2 % de los contabilizados. Los cuadros clínicos son leves en la mayoría de los niños, incluso en lactantes, con fiebre de corta duración y síntomas catarrales. No obstante, aunque sean casos leves, pueden ser una importante fuente de transmisión del virus.⁽⁵⁾ El 2 de abril de 2020 los menores de 18 años representaban 1,7 % del total de infectados y la tasa de mortalidad era de 0,1 %.⁽⁶⁾

Uno de los reportes epidemiológicos más grandes, en relación con la cantidad de pacientes pediátricos, publicado en China, en el que se describen 731 pacientes confirmados con enfermedad por COVID-19, de estos, en 90 % la enfermedad se clasificó como asintomática (21 %), leve (58 %) o moderada (19 %). En relación con la gravedad, 1 % presentó enfermedad grave y 1 % enfermedad crítica, en ambos casos presentaban comorbilidades asociadas. En esa serie no hubo muertes.⁽⁷⁾

Los niños están menos afectados clínicamente por COVID-19 que los adultos. No obstante, son impactados por los efectos indirectos de la pandemia, incluyendo separación o pérdidas en sus familias. Las proyecciones futuras sugieren que más de un millón de muertes evitables en niños pudiesen ocurrir debido a la disminución del acceso a los alimentos y a la interrupción de los servicios esenciales de salud.⁽⁸⁾

La COVID-19 es un problema de salud pública mundial, la atención médica en edades pediátricas debe ser precoz y guiada por un juicio crítico, a pesar de que se describa que la enfermedad es más leve comparada con la población adulta, la toma de decisiones terapéuticas certeras puede influir en la mejora de su pronóstico o historia natural.

La atención médica a las edades pediátricas es una prioridad del sistema de salud en Cuba, se necesita actualizar a la comunidad científica en aspectos relacionados con la COVID-19, enfatizar en elementos y características esenciales de la enfermedad, y estratificar el riesgo según el tipo de paciente en que se presente, teniendo en cuenta que la población pediátrica presenta particularidades diferentes al resto de la población.

Se realizó una búsqueda informatizada desde el 20 de junio de 2020 hasta el 7 de julio de 2020, con la cual se elaboró una revisión bibliográfica con el objetivo de describir aspectos generales de la COVID-19 en pacientes pediátricos utilizando recursos disponibles a través de Infomed (PubMed, PubMed Central, SciELO, Ebsco, Clinical Key), así como Google académico.

Los criterios de inclusión fueron que las fuentes bibliográficas resultaran de documentos provenientes de fuentes información científica, es decir revistas arbitradas con procesos de revisión por pares, publicados originalmente en los idiomas inglés o español.

Como criterio de exclusión se consideró, descartar todos los artículos que el resultado de la búsqueda no brindara acceso al texto completo o no contara una dirección electrónica (URL) que permitiera la localización del documento en su fuente original u otra secundaria. Se utilizaron los siguientes descriptores, a partir del DeCS, para elaborar las estrategias de búsqueda: SARS-CoV-2; COVID-19; COVID-19 en niños.

La búsqueda aportó 77 artículos, de los cuales se descartaron 47 por no entrar dentro de los criterios de inclusión. Se citaron en el trabajo 30, el 100 % del presente año.

El objetivo de la presente investigación fue describir aspectos generales de la COVID-19 en pacientes pediátricos.

DESARROLLO

En diciembre del 2019, el SARS-COV-2 fue identificado como la causa de una enfermedad contagiosa nueva. La COVID-19 se convirtió en una pandemia y esta ha afectado a cientos de miles de personas en todo el mundo. Sorprendentemente, solo un pequeño número de casos de COVID-19 han sido descritos en niños, lo cual sugiere que esta infección por SARS-COV-2 en la población pediátrica es relativamente inusual.⁽⁹⁾

Comportamiento fisiopatológico en niños

En la patogénesis de la infección por SARS-CoV-2 se ha sugerido el reconocimiento de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) por la proteína S del virus. La ACE2 está ampliamente expresada en las células alveolares pulmonares de tipo II y en las células del endotelio capilar. Ello explica que la COVID-19 en adultos se presente como una enfermedad respiratoria grave.⁽¹⁰⁾

Los infantes y los niños pequeños presentan típicamente alto riesgo de admisión en hospitales debido a infecciones respiratorias por virus como el sincitial respiratorio y el de la gripe. En contraste, los pacientes pediátricos con COVID-19 tienen síntomas relativamente más leves comparados con pacientes adultos. La razón para esta diferencia entre niños y adultos permanece elusiva.⁽¹¹⁾

Aunque una teoría es que los adultos, además de la edad, tienen asociadas otras comorbilidades que hacen que la enfermedad no tenga una presentación tan favorable como en los niños.

Una posibilidad es que la expresión de ACE2 puede diferir entre adultos y niños. Los pulmones humanos y las células epiteliales continúan su desarrollo después del nacimiento. Ello explica que la expresión del ACE2 puede ser inferior en población pediátrica y por tanto, la enfermedad presenta un curso más leve. El gen de la ACE2 está ubicado en el cromosoma X. Los niveles circulantes de esta enzima están más altos en hombres que en mujeres. Esto puede en parte ser responsable de la diferencia en la gravedad y la mortalidad entre hombres y mujeres, tanto en adultos como en pacientes pediátricos.⁽¹¹⁾

Según *Skarstein Kolberg*,⁽¹²⁾ existe una relación contrarreguladora entre ACE2 y su homóloga, la enzima convertidora de angiotensina (ACE), al participar en ejes opuestos dentro del sistema renina - angiotensina (RAS). Por ejemplo, las drogas que inhiben la actividad de la ACE inducen la expresión de ACE2. Por consiguiente, niveles altos de ACE, como se encuentra en los niños, podrían indicar niveles bajos de ACE2 y viceversa.

En los adultos existe un desbalance en este equilibrio, lo cual puede ocasionar niveles más altos de ACE2, receptor mediante el cual se une el virus. Esta sería una posible explicación del cuadro clínico favorecido por una mayor virulencia.

Otra teoría considerada al respecto, es que en los niños existe mayor cantidad de infecciones virales por lo que tienen mayor cantidad de anticuerpos contra virus respiratorios que los adultos. Además, la presencia de otros virus simultáneos en la mucosa de los pulmones y de las vías respiratorias, comunes

en niños pequeños, podrían limitar el crecimiento del SARS-CoV-2 por interacciones directas de virus a virus, es decir por competencia.⁽¹³⁾

Por las características del sistema inmune en esta etapa, los niños son mayormente afectados por virus que lo adultos, como bien se hizo referencia y la presencia de anticuerpos frente a varios virus puede interferir en el desarrollo de la enfermedad.

Los casos graves generalmente progresan de 7 a 10 días después del inicio de la enfermedad. Esto sugiere que la inmunidad adaptativa está involucrada en el daño inmunológico, durante la progresión de la enfermedad. Sin embargo, en los niños el recuento de glóbulos blancos y el número absoluto de linfocitos son en su mayoría normales, y no se ha producido ningún agotamiento de los linfocitos. Esto puede estar relacionado con la imperfección del desarrollo inmune innato, que conduce a un bajo nivel de respuesta inmune adaptativa posterior.⁽¹³⁾

Epidemiología

El primer caso pediátrico confirmado de infección por SARS-COV-2, fue reportado en Shenzhen el 20 de enero de 2020, y para el 10 de febrero, un total de 398 casos pediátricos confirmados fueron reportados en China, excepto de la provincia de Hubei. Según un estudio, el 71,2 % (183/257) de niños infectados fueron reportados y tuvieron un contacto con algún familiar.⁽¹⁴⁾

La presencia de adultos en el hogar, favorece que se inocule el virus a los infantes. Si bien es cierto que los adultos, por las tareas laborales tienen mayor interacción con el medio circundante, pueden transmitir la enfermedad hacia los niños, sin necesidad de que estos últimos se expongan a aglomeraciones.

Las características clínicas de 171 niños con COVID-19, mostraron que el 15,8 % de pacientes en su cohorte, fueron portadores asintomáticos, y sólo un paciente (0,58 %) requirió cuidados intensivos con soporte ventilatorio.⁽¹⁵⁾

A pesar de existir un bajo porcentaje de casos asintomáticos, en el estudio anterior solo un paciente presentó gravedad, los adultos presentan altas tasas de portadores asintomáticos, pero también presentan mayores tasas de gravedad.

Aspectos clínicos y diagnósticos

Los niños con COVID-19 pueden ser asintomáticos o pueden presentar fiebre, tos seca, y fatiga, con algunos síntomas respiratorios superiores, como congestión nasal y rinorrea. Algunos pacientes presentan síntomas gastrointestinales, molestias abdominales, náuseas, vómitos, dolor abdominal, y diarrea.⁽¹⁶⁾

En muchas ocasiones los pacientes no presentan síntomas respiratorios específicos o sugestivos de la enfermedad, y se observan síntomas generales, por lo que puede dificultarse la premura del diagnóstico. La infección sintomática por SARS-CoV-2 resulta poco frecuente en la población pediátrica: los niños menores de 10 años representan solo un 1 % de los casos confirmados y se reportan pocos decesos comparado con la población adulta. Los infantes en el primer año de vida no muestran alto riesgo de presentar formas graves.⁽¹⁷⁾

Un estudio⁽¹⁸⁾ que incluyó a 46 niños con resultados positivos a la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real, pertenecientes a cuatro hospitales de China, entre el 20 de enero y el 9 de marzo de 2020, demostró que todos tuvieron una presentación clínica leve; 29 (63 %) fueron masculinos, con una edad promedio de 8 años, y 32 (70 %) tuvieron al menos a un miembro familiar infectado.

Este último argumento es de extrema sensibilidad, pues demuestra la transmisión a los menores desde los familiares expuestos a mayor riesgo de contraer la enfermedad.

A diferencia de los adultos, ninguno de los niños en este estudio tuvo comorbilidades y 22 (48 %) fueron asintomáticos al inicio de la enfermedad. Los síntomas clínicos más comunes fueron: tos seca (26 %) y fiebre (17 %), acompañado por otros síntomas respiratorios superiores, como la congestión nasal y rinorrea.⁽¹⁸⁾

En un estudio⁽¹⁹⁾ de cohorte realizado en 2 hospitales de la provincia de *Zhejiang*, China, que incluyó 36 pacientes pediátricos menores de 16 años, mostró que las principales manifestaciones clínicas de la COVID-19 en niños, fueron fiebre (36 %) y tos seca (19 %). En este estudio, menos de un tercio fueron asintomáticos, además solo la quinta parte de los casos presentaron neumonía y necesitaron examen radiográfico para ser identificada.

Fueron observadas 2 tipos de presentaciones radiográficas anormales: opacidades múltiples y opacidades irregulares. En la tomografía axial computarizada, el 53 % de los pacientes tuvo opacidades pulmonares en cristal esmerilado, que sugiere neumonía. Los exámenes de laboratorio mostraron incremento de la creatin kinasa MB (CK-MB) (31 %), disminución de los linfocitos (31 %), leucopenia (19 %) e incremento de la procalcitonina (17 %).⁽¹⁹⁾

Un artículo publicado por *Chang* y otros,⁽²⁰⁾ muestra los hallazgos tomográficos iniciales en 3 series de casos de pacientes pediátricos con COVID-19. En este, las consolidaciones irregulares y las opacidades

en vidrio esmerilado, fueron los caracteres más comunes, ocurrieron en el 31 % y 48 % de los casos, respectivamente. En el 27 % de los pacientes no hubo lesión pulmonar definida.

En Cuba se recurre frecuentemente a la radiografía de tórax, examen paraclínico de menor sensibilidad/especificidad, pero no se debe olvidar que incluso la sospecha basada en el genio epidemiológico, puede sustentar el diagnóstico presuntivo.

No existe abundante información sobre los hallazgos de laboratorio en niños con COVID-19. En una revisión de 12 estudios diferentes que involucraron 66 niños confirmados con la enfermedad, reportaron: conteos normales de glóbulos blancos (69 %), neutropenia (6 %), neutrofilia (5 %) y linfocitopenia (3 %). La proteína C-reactiva y la procalcitonina se encontraron elevadas en el 13,6 % y 10,6 % de los casos, respectivamente. La elevación de enzimas hepáticas, enzimas del músculo y la mioglobina, y un nivel aumentado de dímero-D fueron reportados en los casos graves.⁽²¹⁾

Evolución y pronóstico

La mayoría de niños infectados tienen manifestaciones clínicas leves y el pronóstico es bueno. La mayor parte de los pacientes pediátricos se han recuperado de 1-2 semanas después del comienzo de la enfermedad.⁽²²⁾

La Fuerza de Trabajo China para COVID-19 Pediátrica propuso una clasificación de gravedad, que define a los niños como, casos asintomáticos, leves, moderados, graves o críticos.⁽²³⁾ Esta clasificación didáctica ofrece certera información sobre aquellos pacientes que deben beneficiarse de estrategias terapéuticas y permite discriminar a los pacientes según el riesgo identificado de complicaciones.

Los datos disponibles sobre la gravedad de la COVID-19 en niños con comorbilidades son escasos, limitan la posibilidad de identificar condiciones que aumentan el riesgo de complicaciones y mortalidad. Los marcadores clínicos y de laboratorio de gravedad de la enfermedad, aún se investigan.⁽²⁴⁾

El SARS-CoV-2 puede infectar a personas de todas las edades, los adultos con afecciones preexistentes son más vulnerables a enfermarse seriamente con el virus; se reporta una tasa de mortalidad mayor al 8 % en personas mayores de 70 años.⁽²⁵⁾

Juega un papel fundamental la existencia de enfermedades crónicas no transmisibles, los niños son beneficiados en cuanto a este aspecto, aunque pueden presentar algunas condiciones médicas que incrementan el riesgo de complicaciones y pueden entorpecer la evolución de los pacientes.

Manejo terapéutico de la COVID-19 en niños

Los cuatro principios fundamentales para el manejo terapéutico adecuado son, identificación, aislamiento, diagnóstico y tratamiento, tempranos. Ante un caso sospechoso de COVID-19, el paciente debe permanecer en un cuarto individual con todas las precauciones para impedir y controlar la infección hasta la confirmación del laboratorio. Los casos leves deben recibir tratamiento sintomático, preferentemente paracetamol o dipirona, para controlar la fiebre.⁽²⁶⁾

La cloroquina se usa para tratar la neumonía asociada, con resultados muy satisfactorios. La hidroxicloroquina se asocia con cura de la infección viral, y la utilización de azitromicina conduce a un beneficio aumentado. Los antibióticos deben ser usados solo en pacientes con infecciones bacterianas secundarias en relación con los resultados del cultivo y el antibiograma. Los corticosteroides pueden suprimir la inflamación pulmonar pero también pueden inhibir las respuestas inmunes y el aclaramiento del patógeno, por ello deben ser evitados excepto en aquellos pacientes con indicación específica.⁽²⁶⁾

El tratamiento farmacológico se basa en reducir las complicaciones y tratar las dolencias, pero no es curativo, aún no se ha reportado el fármaco ideal para la COVID-19 y sobre este tema existe abundante controversia. El mejor tratamiento es cumplir con las medidas higiénicas y prevenir el contagio, pues para que el virus se propague necesita huéspedes susceptibles. Si se logra interrumpir la cadena de transmisión, se detiene la enfermedad.

El manejo de los niños afectados por COVID-19 involucra tanto terapia farmacológica como de soporte y se deriva de la experiencia en adultos. Hasta la fecha, ninguna droga antiviral específica contra el SARS-COV-2 con probada eficacia en niños es recomendada.⁽²⁷⁾

Como no existe vacuna o tratamiento antiviral actualmente disponible para esta enfermedad, la medicina tradicional, la cual ha sido ampliamente usada en el pasado durante otros brotes epidémicos, es tomada en cuenta como uno de las modalidades de tratamiento. Aunque muchos países han publicado guías de medicina tradicional en la prevención y tratamiento de la COVID-19, solamente China ha publicado guías para niños.⁽²⁸⁾

Cuba es cabecera en el uso de la medicina natural y tradicional, son diversos los preparados que se utilizan y sus funciones, aunque solo alivian algunos síntomas, y otros fortalecen el sistema inmune para enfrentar la infección, pero ninguno tiene acción directa contra el virus.

Aunque pocos medicamentos han sido apropiados para la COVID-19 pediátrica, la mayoría de los niños se han recuperado dentro de 2 semanas, lo cual puede ser atribuido a la menor gravedad de la enfermedad en este grupo poblacional. Los resultados de la terapia antiviral en la COVID-19, necesitan ser evaluados en una mayor muestra de pacientes pediátricos.⁽²⁹⁾

A pesar de la existencia de cientos de ensayos clínicos en busca de la vacuna para lograr frenar la hasta ahora incontrolable propagación de la enfermedad, el aislamiento social es la única medida eficaz para que el virus no se siga expandiendo.⁽³⁰⁾

A pesar de los avances científicos realizados en múltiples investigaciones, existen todavía elementos de la enfermedad que deben estudiarse a fondo. Aunque generalmente los pacientes pediátricos presentan una mejor evolución probablemente influida por la ausencia de comorbilidades existentes en la población adulta, la COVID-19 tiene similar comportamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reina J. El SARS-CoV-2, una nueva zoonosis pandémica que amenaza al mundo. Vacunas. 2020 [acceso: 28/04/2020];21(1):17-22. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vacun.2020.03.001>
2. Urbina-Medina H. COVID-19 Generalidades. Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría. 2020 [acceso: 28/04/2020];83(2):2-4. Disponible en: <http://intelego-eu.com/wp-content/uploads/2020/06/AVPP-Sup-2-Consenso-Vzlano-sobre-manifestaciones-sistemicas-de-ls-COVID-19.pdf>
3. Llor C, Moragas A. Coronavirus y atención primaria. Aten Primaria. 2020 [acceso: 28/04/2020];52(5):294-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2020.03.002>
4. Zhao G. Tomar medidas preventivas inmediatamente: evidencia de China sobre el COVID-19. Gac Sanit. 2020 [acceso: 28/04/2020];34(3):217-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2020.03.002>
5. Calvo C, Tagarro A, Otheo E, Cristina E. Actualización de la situación epidemiológica de la infección por SARS-CoV-2 en España: Comentarios a las recomendaciones de manejo de la infección en pediatría. Cartas científicas. 2020 [acceso: 28/04/2020];92(4):239-40. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.03.001>

6. Borges F, Sparano A, Hermanni M, Marcano E. COVID-19 y corazón en Pediatría. Archivos venezolanos de puericultura y pediatría. 2020 [acceso: 28/04/2020];83(2):18-24. Disponible en: <http://intelego-eu.com/wp-content/uploads/2020/06/AVPP-Sup-2-Consenso-Vzlano-sobre-manifestaciones-sistemicas-de-ls-COVID-19.pdf>
7. Márquez-Aguirre MP, Gutiérrez-Hernández A, Lizárraga-López SL, Muñoz-Ramírez CM, Ventura-Gómez ST, Zárate-Castañón PMS, et al. Espectro clínico de COVID-19, enfermedad en el paciente pediátrico. Acta Pediatr Méx. 2020 [acceso: 28/04/2020];41(Supl 1):S64-S71. Disponible en: <https://ojs.actapediatrica.org.mx/index.php/APM/article/download/2077/1198>
8. Clark H, Coll-Seck AM, Banerjee A. After COVID-19, a future for the world's children? The Lancet. 2020 [acceso: 28/04/2020];396:298-300. Disponible en: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(20\)31481-1.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(20)31481-1.pdf)
9. Mancino E, Cristiani L, Pierangeli A, Scagnolari C. A single centre study of viral community-acquired pneumonia in children: No evidence of SARS-CoV-2 from October 2019 to March 2020. Journal of Clinical Virology. 2020 [acceso: 28/04/2020];128:104385. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104385>
10. Shetty AK. Mesenchymal Stem Cell Infusion Shows Promise for Combating Coronavirus (COVID-19) Induced Pneumonia. Aging and Disease. 2020 [acceso: 28/04/2020];11(2):462-464. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.14336/AD.2020.0301>
11. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. Clinical Immunology. 2020 [acceso: 28/04/2020];215:108427. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7169933/>
12. Skarstein-Kolberg E. ACE2, COVID 19 and serum ACE as a possible biomarker to predict severity of disease. Journal of Clinical Virology. 2020 [acceso: 28/04/2020];126:104250. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104350>
13. Sánchez-Tauma PJ, Atamari-Anahui N, Valera-Moreno C. Enfermedad por Coronavirus 2019, COVID-19: Aspectos a considerar en niños. Rev. cuerpo méd. 2020 [acceso: 28/04/2020];13(1):88-95. Disponible en: <https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2020.131.629>

14. Tezer H, Bedir-Demirdağ T. Novel coronavirus disease (COVID-19) in children. Turk J Med Sci. 2020 [acceso: 28/04/2020];50:592-603. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7195991/pdf/turkmedsci-50-592.pdf>
15. Xiong X, Chua GT, Chi S, Wah-Kwan MY. A Comparison Between Chinese Children Infected with COVID-19 and with Severe Acute Respiratory Syndrome 2003. The Journal of Pediatrics. 2020 [acceso: 28/04/2020];224:30-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7301144/pdf/main.pdf>
16. Hao H, Yuan W, Hung-Tao C, Chih-Jung C. Clinical characteristics of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in newborns, infants and children. Pediatrics and Neonatology. 2020 [acceso: 28/04/2020];61(2):131-2. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2020.03.001>
17. Plaçais L, Richier Q. COVID-19: caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant. Une mise au point au cœur de la pandémie. Rev Med Interne. 2020 [acceso: 28/04/2020];41(5):308-18. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.04.004>
18. Zhang B, Liu S, Zhang J, Xiao J. Children hospitalized for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter retrospective descriptive study. Journal of Infection. 2020 [acceso: 28/04/2020];81:e74-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7204760/pdf/main.pdf>
19. Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. Lancet. 2020 [acceso: 28/04/2020]; 20:689:96. Disponible en: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473-3099\(20\)30198-5.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473-3099(20)30198-5.pdf)
20. Chang TH, Wu JL, Chang LY. Clinical characteristics and diagnostic challenges of pediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Journal of the Formosan Medical Association. 2020 [acceso: 28/04/2020];119(5):982-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.04.007>
21. Al-Hajjar S, McIntosh K. Pediatric COVID-19: An update on the expanding pandemic. International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine. 2020 [acceso: 28/04/2020];7(2):61-3. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijpam.2020.05.001>

22. Qing C, Yi-Ching C, Chyi-Liang C, Cheng-Hsun C. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2020 [acceso: 28/04/2020];119(3):670-3. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.02.009>
23. Musolino AM, Supino MC, Buonsenso D, Ferro V. Lung ultrasound in children with covid-19: preliminary findings. *Ultrasound in Med. & Biol.* 2020 [acceso: 28/04/2020];46(8):2094-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7196401/pdf/main.pdf>
24. Palazzi-Safadi MA. The intriguing features of COVID-19 in children and its impact on the pandemic. *J Pediatr.* 2020 [acceso: 28/04/2020];96(3):265-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.04.001>
25. Palacios-Cruz M, Santos E, Velázquez-Cervantes MA, León-Juárez M. COVID-19, una emergencia de salud pública mundial. *Rev Clin Esp.* 2020 [acceso: 28/04/2020]; S0014-2565(20):30092-8. [En prensa]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.03.001>
26. de Carvalho-Panzeri C AP, Brunow-de Carvalho W, Johnston C, Souza-Rodriguez I, Figueiredo-Delgado A. COVID-19 Diagnostic and Management Protocol for Pediatric Patients. *Clinics.* 2020 [acceso: 28/04/2020];75:e1894. Disponible en: <https://www.scielo.br/pdf/clin/v75/1807-5932-clin-75-e1894.pdf>
27. De Luca CD, Esposito E, Cristiani L, Mancino E. Covid-19 in children: A brief overview after three months experience. *Paediatric Respiratory Reviews.* 2020 [acceso: 28/04/2020];35:9-14 Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2020.05.006>
28. Ang L, Lee HW, Kim A, Lee JA. Herbal medicine for treatment of children diagnosed with COVID-19: A review of guidelines. *Complementary Therapies in Clinical Practice.* 2020 [acceso: 28/04/2020];39:101174. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7152923/pdf/main.pdf>
29. Peng H, Gao P, Xu Q, Liu M. Coronavirus disease 2019 in children: Characteristics, antimicrobial treatment, and outcomes. *Journal of Clinical Virology.* 2020 [acceso 28/04/2020];128:104425. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7204737/pdf/main.pdf>

30. Escalona-González SO, Nieves-Cuadrado JC. COVID-19, un reto para la salud mundial.

Revista EsTuSalud. 2020 [acceso 28/04/2020];2(1):[aprox. 2 p.]. Disponible en:

<http://revestusalud.sld.cu/index.php/estusalud/article/view/1/1>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.