

Covid-19 y sus Efectos en Pacientes Pediátricos: Una Revisión de Literatura

Carlos Azaf Meza-Medina¹, José Alfredo González-Ortiz¹,
Vera L. Petricevich², Rodolfo Abarca-Vargas^{2*}

¹Alumno de la licenciatura de Médico Cirujano de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos (UAEM)

²Facultad de Medicina de la UAEM

*correspondencia: rodolfo.abarca@uaem.mx

Recibido: 17 de mayo de 2021

Aceptado: 12 de agosto de 2021

RESUMEN

El presente estudio revisa las diferencias en el cuadro clínico, incidencia y mortalidad entre los pacientes pediátricos y los adultos. El objetivo fue conocer mediante una revisión de la literatura científica actualizada, los diferentes efectos en el sistema inmunológico que produce el COVID-19 en los niños. para poder comprender ¿Cuáles son los factores inmunológicos por la que la infección por SARS-CoV-2 en paciente pediátricos sea menos grave, letal y frecuente que en adultos? Se realizó una investigación de tipo descriptiva y documental, sustentada en la base de datos “PubMed” y el motor de búsqueda “Google Académico” donde se incluyeron aquellos artículos delimitados por los objetivos de la revisión, también se incluyeron comunicados, protocolos y registros de instituciones oficiales. En los registros y datos de las estadísticas reportadas (Organización Mundial de la Salud (OMS) y Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) se observa que los niños son menos susceptibles de desarrollar COVID-19 en su forma grave y los mecanismos que intervienen como son teorías relacionadas con el sistema inmunológico donde apoyan que la presencia de un timo completamente funcional, la falta del desarrollo en el sistema inmune en niños y la tormenta de citosinas, están ampliamente involucrados.

Palabras clave: COVID-19, Pacientes Pediátricos, SARS-CoV-2, Síndrome de Tormenta de Citosinas.

ABSTRACT

The present study reviews the differences in the clinical picture, incidence, and mortality between pediatric and adult patients. The objective was to know, through a review of the updated scientific literature, the different effects on the immune system that COVID-19 produces in children. In order to understand what are the immunological factors for the infection by SARS-CoV-2 in pediatric patients that is less severe, lethal and frequent than in adults? A descriptive and documentary research was carried out, supported by the database "PubMed" and the search engine "Google Scholar" where those articles delimited by the objectives of the review were included, reports, protocols and records of official institutions. In the records and data of the statistics reported by (World Health Organization (WHO) and National Council of Science and Technology (CONACYT)) it is observed that children are less susceptible to developing COVID-19 in its severe form and the mechanisms that intervene as are theories related to the immune system where they support that the presence of a fully functional thymus, the lack of development in the immune system in children and the cytosine storm, are widely involved.

Keywords: COVID-19, Pediatric patients, SARS-CoV-2, Cytosine Storm Syndrome, Immune System.

1. INTRODUCCIÓN

En el mes de diciembre del año 2019, la OMS dio el comunicado de la aparición, en la ciudad de Wuhan capital de la provincia de Hubei en China, de diferentes casos de una enfermedad respiratoria aguda que produce neumonía por un virus del cual no se tenía conocimiento. Posteriormente, el 7 de enero del 2020, las autoridades chinas dieron a conocer la identificación de este nuevo coronavirus al que se le denominó 2019-nCoV (Novel Coronavirus 2019) y que más adelante el Comité Internacional de Taxonomía de Virus, encargado de asignar nombres a los nuevos virus, el 11 de febrero del 2020 le dio el nombre de *Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Grave*, cuya versión acortada es SARS-CoV-2. El 13 de febrero del 2020 la OMS, comunicó que a la nueva enfermedad por coronavirus se le habría de denominar COVID-19 (Coronavirus Disease-2019). Esta enfermedad que comenzó en China trascendió fronteras tan rápidamente, que el 21 de enero del 2020 se registró el primer caso de COVID-19 en USA, diez días después el 31 de enero se registró simultáneamente el primer caso en Italia y España, el primer caso en México fue el 27 de febrero. Finalmente, el 11 de marzo del 2020 la OMS declaró pandemia al COVID-19. Para la segunda mitad del mes de mayo del 2021, esta enfermedad se encuentra presente a nivel mundial y se han informado más de 167 millones de casos confirmados y más de 3.4 millones de muertes al rededor del mundo a causa de ella. (Hong, H. et al, 2020; Ma, H. et al, 2020; Del Rio, C. et al, 2020).

De manera general, la población más afectada por el COVID-19 son los adultos de 25 a 69 años, pero especialmente aquellos que se sitúan entre 40 a 69 años, sin embargo, resulta interesante que la gravedad de esta enfermedad en pacientes pediátricos (menores de 18 años) es poco frecuente o de bajo grado de letalidad, sin saber el porqué de esta situación. (Hernández, H., 2020) Se han reportado pocos casos de infección por SARS-CoV-2 en niños, de los cuales la gran mayoría se ha podido resolver desde casa, un porcentaje pequeño requirió hospitalización y en el mínimo de la población fue necesaria la Unidad de Cuidados Intensivos. El objetivo fue conocer mediante una revisión de la literatura científica actualizada, los diferentes efectos en el sistema inmunológico que produce el COVID-19 en los niños. para poder comprender ¿Cuáles son los factores inmunológicos por la que la infección por SARS-CoV-2 en paciente pediátricos sea menos grave, letal y frecuente que en adultos? Por esto, resulta relevante aportar en la información sobre el desarrollo de esta enfermedad en este grupo etario, ya que, esta información es muy limitada debido a los escasos casos reportados, así mismo, el determinar cuáles son los procesos por los cuales sucede esto podría ser la base para el desarrollo de un tratamiento, método de prevención o una vacuna eficaz contra el COVID-19.

2. METODOLOGÍA

Se realizó una revisión de la literatura científica. Para la estrategia de búsqueda de literatura pertinente se empleó la base de datos “PubMed” y el motor de búsqueda “Google Académico” donde se introdujeron las palabras clave y términos: “COVID-19” “Pediatria” “COVID-19 en niños” “Niños” “COVID-19 en pediátricos” “SARS-CoV-2” “SARS-CoV-2 en niños” “SARS-CoV-2 en pediátricos”. Se aplicaron los filtros para seleccionar artículos originales, revisiones sistemáticas, casos clínicos y series de casos publicados durante los últimos 3 años tanto en español como en inglés. Se realizó una “lectura rápida” (título, resumen y conclusiones) de los resultados arrojados, posteriormente se determinaron con base en dicha lectura que artículos serían incluidos para esta revisión y que se encuentran delimitados por los objetivos de la misma. Para esta revisión también se incluyeron comunicados, protocolos y bases de datos (registros) de distintas instituciones y organismos oficiales que siguen de cerca la actual pandemia por COVID-19: Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), Secretaría de Salud (Estados Unidos Mexicanos), Organización Mundial de la Salud (OMS), Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (España) y Ministerio de Salud y Protección Social Bogotá (Colombia). La revisión se estructuró y organizó a manera de cubrir los subtítulos de: Etiología, Fisiopatología, Epidemiología,

Mecanismo de transmisión, Manifestaciones clínicas, COVID-19 en pacientes pediátricos menores de 18 años, Estudios de laboratorio y gabinete, Diagnóstico, Tratamiento y Prevención, donde se incluyó lo necesario con el fin de llegar al objetivo de esta ardua revisión.

3. RESULTADOS

3.1 ETIOLOGÍA

En el mundo existe una gran variedad de coronavirus responsables de causar enfermedades respiratorias en los seres humanos, algunos ejemplos son: el coronavirus 229E, NL63, OC43, HKU1, MERS-CoV, SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2, este último es el responsable de la actual pandemia (Chen, Z. M. et al, 2020; Díaz-Castrillón, F. J. et al, 2020; Aragón-Nogales, R. et al, 2019). Los coronavirus corresponden al orden Nidovirales y a la familia Coronaviridae, esta familia a su vez se divide en cuatro géneros Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus, siendo el segundo género nombrado al que pertenece el nuevo virus SARS-CoV-2, (Hong, H., 2020; Díaz-Castrillón, F. J., 2020; Aragón-Nogales R, 2019) causante de la enfermedad COVID-19, dicho virus comparte el 79.5% de la secuencia genética con el SARS-CoV-1, además del mismo receptor de entrada celular de la Enzima Convertidora de la Angiotensina-2 (ECA2) y tiene una homología del 96.2% con un coronavirus de murciélago (Del Rio, C. et al, 2020; Díaz-Castrillón, F. J. et al, 2020; Aragón-Nogales, R. et al, 2019). En forma generalizada, los coronavirus se clasifican gracias a su morfología, estrategia de replicación del ARN, organización del genoma y homología de la secuencia de los nucleótidos. Tienen ciertas particularidades que los caracterizan algunas de ellas son: una forma esférica con un tamaño aproximado de 80 a 220 nm de diámetro; poseen una nucleocápside helicoidal de 9 a 11 nm de diámetro y genoma de ARN monocatenario; tienen glicoproteínas distribuidas en la superficie de la capa externa de la envoltura, dándole ese aspecto característico de corona y del cual deriva su nombre; algunos tienen una tercera prolongación (hemaglutinina-esterasa) que asemejan espigas grandes, en forma de raqueta o pétalo (Chen, Z. M. et al, 2020; Díaz-Castrillón, F. J. et al, 2020). Estos virus poseen un genoma de gran tamaño y son altamente infecciosos, se replican en el citoplasma, maduran en el retículo endoplasmático y el aparato de Golgi, y salen de la célula por gemación. La información genética del virus SARS-CoV-2 codifica 4 proteínas estructurales: la proteína S (Spike Protein), la proteína E (Envelope), la proteína M (Membrane) y la proteína N (Nucleocapsid). Esta última, se encuentra en el interior del virión asociada al RNA viral, y las otras proteínas están asociadas a la envoltura viral. La proteína S parece desempeñar un papel importante en la fisiopatología del COVID-19, ya que contienen el dominio de unión al receptor celular y por lo tanto es la proteína que determina el tropismo del virus y, además es la proteína que tiene la actividad de fusión de los lípidos de la superficie viral con la membrana celular y de esta manera permite liberar el genoma viral en el interior de la célula que va a infectar (Díaz-Castrillón, F. J. et al, 2020; Aragón-Nogales, R. et al, 2019). Actualmente se han descrito aproximadamente 13 especies diferentes de esta familia de virus, de los cuales solo los 7 mencionados anteriormente son capaces de infectar al ser humano y producir una enfermedad (Braun, M. et al, 2020).

3.2 FISIOPATOLOGÍA

Todos los virus dependen de sus hospederos para reproducirse y solo pueden sobrevivir secuestrando y reconectando las redes de genes y proteínas de las células humanas. Específicamente, el SARS-CoV-2 se une al receptor ECA2 (presente fundamentalmente en el riñón, los pulmones y el corazón) de la membrana celular para ingresar a las células humanas y posteriormente se replica en el interior (Braun, M., 2020; Secretaría General de Sanidad y Consumo, 2020). Aunque el complejo mecanismo patológico involucrado en COVID-19 que produce neumonía aún no se comprende totalmente, algunos estudios realizados han

aportado información temprana sobre características clínicas y de laboratorio de pacientes críticos infectados con COVID-19 y revelaron la presencia de un Síndrome de Tormenta de Citocina (STC), lo que resulta en el Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA), choque séptico y fallas de múltiples órganos. Existen una infinidad de citoquinas involucradas en estos procesos inflamatorios, pero las principales implicadas en la patogénesis del STC incluyen la Interleuquina (IL)-6, la IL-10, el Interferón (IFN), la Proteína Quimiotáctica de Monocitos 1 (PQM1) y el Factor Estimulante de las Colonias de Granulocitos-Macrófagos (GM-FEC); otras citoquinas como el Factor de Necrosis Tumoral (TNF), IL-1, IL-2 e IL-8 también se han descrito durante el STC. Los pacientes con infección grave por COVID-19 muestran niveles elevados de IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, IP10, MCP1, MIP1A, TNF α IL-6, IFN- α y CCL5, CXCL8, CXCL-10 en suero sanguíneo en comparación de aquellos con infección leve o moderada. Se ha informado que el CRS causado por el SARS-CoV-2 está mediado por leucocitos distintos de las células T, que pueden superarse bloqueando IL-1, IL-6 y TNF α . Por lo tanto, la destrucción de la evasión inmune del SARS-CoV-2 es imprescindible en su tratamiento y desarrollo de fármacos específicos. De igual forma ECA2 podría ser un objetivo potencial para la intervención terapéutica y considerar que los medicamentos que perturban la red ECA2 pueden afectar la infectividad del coronavirus o la gravedad de las enfermedades. Esto sugiere una estrategia de intervención de COVID-19 con terapia antiviral junto con terapia dirigida al STC (Talukdar, J. et al, 2020; Lopez Perez, G. T. et al, 2020).

3.3 EPIDEMIOLOGÍA

Hoy en día la pandemia causada por el virus SARS-CoV-2 se encuentra en más de 190 países y de acuerdo con datos proporcionados por la OMS, hay más de 167 millones de casos confirmados y casi 3.4 millones de defunciones a causa de COVID-19. El país más afectado hasta ahora es Estados Unidos con 33.1 millones de casos confirmados y 590 mil defunciones, seguido de India y Brasil con 26.8 y 16.1 millones de casos confirmados respectivamente, dejando a China en el puesto número 99 con 91 mil casos confirmados a pesar de ser en esta nación donde comenzó todo (Tabla 1, datos recabados de registros de la OMS) (Datos estadísticos de la Organización Mundial de la Salud, OMS.; Datos estadísticos del CONACYT; Hernández, H., 2020).

Tabla 1. Datos estadísticos de la OMS sobre casos confirmados y defunciones de los países más afectados por la pandemia, contemplado hasta la segunda mitad del mes de mayo del 2021

Lugar	País	Casos confirmados (millones)	Defunciones (miles)
1	Estados Unidos	33.1	590
2	India	26.8	304
3	Brasil	16.1	449
4	Francia	5.9	108
5	Turquía	5.1	46.4
6	Rusia	4.9	116
7	Reino Unido	4.4	128
8	Italia	4.1	125
9	Alemania	3.6	87.4
10	España	3.6	79.7
12	Argentina	3.5	74.0
11	Colombia	3.2	84.7
13	Polonia	2.8	72.9
14	Irán	2.8	78.5
15	México	2.4	222

De acuerdo con estadísticas y datos de CONACYT en México, para la segunda mitad de mayo del 2021, hay 2.8 millones de casos confirmados y más de 222 mil muertos a causa de la infección por SARS-CoV-2, además de esto, se sabe el 49.97% de los casos son mujeres y el 50.03% hombres. En México, el espectro poblacional más afectado son quienes se encuentran entre los 25 a 69 años de edad, así mismo se ha logrado determinar a ciertos grupos que tienen más riesgo de contraer la enfermedad o de que se asocie a complicaciones: personas mayores de 60 años, mujeres embarazadas y quienes tienen enfermedades de base (comorbilidades) (Tabla 2, datos estadísticos del CONACYT) (Datos estadísticos de la Organización Mundial de la Salud, OMS.; Datos estadísticos del CONACYT; Hernández, H., 2020).

Tabla 2. Comorbilidades asociadas a la infección por SARS-CoV-2, de acuerdo con estadísticas arrojadas por CONACYT

Grupo afectado	% de casos confirmados
Hipertensión arterial	17.10
Obesidad	14.18
Diabetes	13.16
Tabaquismo	7.31

3.4 MECANISMO DE TRANSMISIÓN

Existen diferentes vías de transmisión puede ser por contacto, gotas respiratorias (aerosoles), fómites contaminados por dichos aerosoles, así mismo algunos estudios reflejaron que es posible la transmisión fecal-oral, y no debería descartarse la transmisión aérea, debido a que se ha logrado detectar el virus en algunas muestras de aire en dos hospitales de Wuhan a diferentes concentraciones del mismo (Trilla, A., 2020; Hong, H., 2020; Chen, Z. M., 2020; Aguilar Gómez, N. E. et al, 2020). Una gran parte de los contagios confiere a personas sintomáticas, pero también pueden darse a partir de personas asintomáticas e incluso de personas en periodo de incubación (Trilla, A., 2020; Chen, Z. M. et al, 2020; Aguilar Gómez, N. E., 2020). Dicho periodo de incubación se sitúa en promedio a los 5 días (intervalo de 4 – 7 días) con 1 día como el intervalo más corto y de 14 días como el más prolongado (Trilla, A., 2020; Hong, H. et al, 2020; Chen, Z. M. et al, 2020).

3.5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Diversos estudios estadísticos refieren que la fiebre, tos, fatiga, mialgias y disnea, son los signos y síntomas cardinales de la enfermedad. Se tiene conocimiento de la existencia de casos asintomáticos, pero no se sabe con exactitud la frecuencia de dichos casos, sin embargo, sí se sabe que aproximadamente un 20% de las personas que desarrollan la enfermedad progresan a un SDRA choque séptico, acidosis metabólica refractaria y disfunciones de la coagulación (Hong, H. et al, 2020; Wei, M. et al, 2020; Chen, Z. M. et al, 2020; Ma, H. et al, 2020). Clínicamente hablando, la enfermedad afecta a más personas varones (adultos), de edad media (la mediana de edad de los pacientes es entre 49 y 56 años) y con enfermedades de base (comorbilidades: diabetes, hipertensión, asma, etc.), también es importante mencionar que el 80% de los casos complicados son en personas mayores de 60 años. Con respecto a la tasa de mortalidad la misma aumenta gradualmente según las edades, esta correlación entre edad avanzada y aumento en la tasa de mortalidad en la enfermedad se debe a que las personas de edad avanzada estadísticamente poseen más comorbilidades que personas jóvenes, haciéndolos más susceptibles a complicaciones. Para las personas de 40 años la tasa de mortalidad es de 0.4%, de 50 es 1.3%, de 60 años es de 3.6%, de 70 es del 8% y de

80 años o más es 14.8% (Tabla 3. Datos obtenidos del artículo publicado por Mazzei J.A., 2020). Según investigaciones del Centro de Control de Enfermedades de China, el 80.9% de las infecciones se clasifican como leves, el 13.8% como graves y el 4.7% restante como críticas, lo que incluye el desarrollo de complicaciones como insuficiencia respiratoria, fallo multiorgánico y shock séptico (Chen, C. et al, 2020; Mazzei, J.A., 2020).

Tabla 3. Tasa de mortalidad de COVID-19 en adultos (Mazzei, J.A., 2020)

Edad (años)	Tasa de mortalidad (%)
40	0.4
50	1.3
60	3.6
70	8.0
>80	14.8

3.6 COVID-19 EN PACIENTE PEDIÁTRICOS MENORES DE 18 AÑOS

Se creía que los niños y recién nacidos son susceptibles al virus porque su sistema inmunológico no está bien desarrollado, lo cual representa una gran preocupación para los proveedores de servicios médico-pediátricos y neonatales. Sin embargo, dicha creencia o teoría fue desmentida por diversos estudios en los que se concluye que los niños y recién nacidos, no representan una población potencialmente susceptible a desarrollar una forma grave o crítica de la enfermedad. Estos estudios revelan que la presentación clínica de COVID-19 es más leve en niños y recién nacidos que en adultos debido a que presenta los mismos síntomas, pero con menor frecuencia, además de ser menos frecuentes los síntomas graves o las complicaciones, de igual forma se describió una mayor cantidad de pacientes asintomáticos en niños que en adultos (Wang, J. et al, 2020; Ma, H. et al, 2020). Aún se desconoce el motivo o el mecanismo por el cual en los niños y recién nacidos el COVID-19 es mucho menos grave, pero existen algunas teorías, una de ellas especula que se debe a la capacidad completamente funcional del timo en los niños, glándula que desempeña un papel importante tanto a nivel linfático como endocrino y sirve como entorno para el desarrollo de linfocitos T, células sumamente importantes en la inmunidad adaptativa. Son las diferencias significativamente grandes e importantes entre el sistema inmunológico del niño con el adulto, particularmente la presencia del timo del primero e hipotrofia de este en el segundo, lo que hace pensar que esta glándula juega un rol importante en la baja morbimortalidad por COVID-19 en estas edades (Ma, H. et al, 2020; Ferman-Cano, F. et al, 2019).

En los últimos estudios realizados acerca del timo se identificó que en los niños menores de 6 años estaban presentes estructuras específicas, no observadas en adultos y mayores de 6 años, con el nombre de: vainas epiteliostromales, donde se encuentran células CD9+ y CD8+, además de la presencia de lóbulos menores que se describieron como lóbulos tempranos con fenotipo cortical solo a lo largo del epiteliostromal, el cual podría ser un mecanismo de histogénesis y crecimiento del timo basado en nichos durante la infancia. Estas células que bien pueden ser células pre-B, monocitos, eosinófilos, basófilos y/o células T activadas (ya que en estas poblaciones CD9+ se expresa específicamente), podrían favorecer la protección inmune en el infante ante COVID-19. Adicionalmente, de los aspectos celulares antes mencionados, la coexistencia de factores hormonales por parte de la glándula pituitaria y la secreción de neuropéptidos [Hormona del Crecimiento (HC), Pro-lactina (PRL), Hormona Adrenocorticotrópica (HACT), Hormona Estimulante de la Tiroides (HTS), Triyodotironina (T3), Somatostatina, Oxitocina (OT), Hormona Folículo Estimulante (HFE), Hormona Luteinizante (HL), Arginina Vasopresina (AVP), Hormona Liberadora de Hormona del Crecimiento (HLHC), Hormona Liberadora de Corti-cotropina (HCR), Factor

de Crecimiento Nervioso (FCN), Péptido Intestinal Vasoactivo (PIV), Pro-Encefalina (Pro-Enk) y β -endorfina], así como la producción de una serie de interleucinas y factores de crecimiento y la expresión de receptores para todos, por las células retículo endoteliales del timo, en conjunto son un fenómeno biológico molecular específico en el infante que puede apoyar a la respuesta inmune protectora frente a COVID-19, ya que este microambiente tímico conserva la capacidad de presentar varios antígenos y activar linfocitos así como enviar señales de regulación para una óptima respuesta inmune (Ferman-Cano, F. et al, 2019).

Sin embargo, otras teorías o propuestas plantean que los niños debido a su respuesta inmune incompleta (por la misma falta de desarrollo del su sistema inmune) pueden desarrollar complicaciones leves, esto se especuló debido a que la gravedad de la enfermedad es moderada por una tormenta de citoquinas y todas las sustancias mediadoras del proceso inflamatorio causado por la respuesta inmunitaria vigorosa contra el virus (Chen, C. et al, 2020).

Los datos de los casos publicados en pacientes pediátricos corresponden en su gran mayoría del brote inicial en China, en especial de la Provincia de Hubei. Las instituciones de salud de ese país reportan que menos del 1% de los casos son niños menores de 10 años y apenas el 1.2% se encuentran en un rango de edad de entre los 10-19 años. En otros países como Estado Unidos se han reportado un total de 12,791 casos en menores de 18 años (pacientes pediátricos) lo que corresponde a un 1.9% del total de los casos, en España no es distinto, aproximadamente el 2% de la población contagiada son menores de 18 años. En México, para la segunda mitad del mes de enero del 2021, hay un total de 126,736 casos confirmados en pacientes pediátricos (< 19 años) lo que corresponde a un 5.28 % aproximadamente del total de los casos (Tabla 4. Datos estadísticos de CONACYT). Mayormente, la edad de presentación de la enfermedad en niños es de 15 a 19 años, incluso se han registrado casos de infección neonatal (30 horas de nacimiento) pero no existe evidencia de transmisión vertical, es decir, la infección de la madre hacia el hijo que puede ser antes del nacimiento (congénita), durante el parto (perinatal) y después del parto (neonatal). Los casos de COVID-19 en niños provienen en gran medida de un círculo familiar, dicho de otro modo, que los niños no son los que adquieren la enfermedad directamente, sino que uno de sus familiares la adquiere y estos al estar en contacto con el niño lo infectan (Parisi G. F. et al, 2021; Secretaria general de sanidad y consumo, 2020; Datos estadísticos de CONACYT; Hernández, H., 2020).

Tabla 4. Número de casos en pacientes pediátricos de recién nacidos a 19 años de edad de acuerdo con datos estadísticos de CONACYT

Edad (años)	Casos en hombres	Casos en mujeres	Total
0-4	6,343	5,558	11,901
5-9	7,792	7,098	14,890
10-14	15,108	15,088	30,196
15-19	33,723	36,026	69,749

Los niños con infección por COVID-19 pueden ser asintomáticos o tener fiebre, tos seca y fatiga, con algunos síntomas de las vías respiratorias superiores, como congestión nasal y esta repetido, verificar. Algunos tienen síntomas gastrointestinales, como molestias abdominales, náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea. La mayoría de los niños infectados tienen manifestaciones clínicas leves y el pronóstico es bueno. De igual modo, la mayoría se ha recuperado dentro de 1 a 2 semanas después del inicio. La disnea, la cianosis y otros síntomas más graves pueden ocurrir a medida que la afección progresa generalmente después de 1 semana de la enfermedad, acompañada de síntomas tóxicos sistémicos, como malestar o inquietud, mala alimentación, mal apetito y menos actividad. Es muy raro progresar a

infecciones del tracto respiratorio inferior. Los casos graves pueden progresar a Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda, shock séptico, acidosis metabólica refractaria y disfunción de la coagulación, pero dicha gravedad es rara en los niños (Hong, H. et al, 2020; Wei, M. et al, 2020; Wang, J. et al, 2020; Chen, Z. M. et al, 2020; Chen, C. et al, 2020; Ma, H. et al, 2020).

3.7 ESTUDIOS DE LABORATORIO Y GABINETE

Los estudios de laboratorio y gabinete que se les realizaron a los niños que desarrollaron COVID-19 no fueron distintos que los realizados en adultos. En cuanto a pruebas sanguíneas se refiere, el recuento de glóbulos blancos suele ser normal o reducido (leucopenia), la cantidad de linfocitos se observa disminuida (linfocitopenia). La proteína C reactiva se encuentra normal o aumentada. Puede haber una elevación de lactato deshidrogenasa. Procalcitonina (PCT) Normal en la mayoría de los casos. El nivel de PCT > 0.5 ng/mL indica la coinfección con bacterias. Puede haber alteraciones en otras pruebas como: La elevación de las enzimas hepáticas, las enzimas musculares y la mioglobina, y el aumento del nivel de dímero D pueden observarse en casos graves. En cuanto a rayos X (Rx) se refiere los hallazgos radiológicos más descritos fueron: la opacidad bilateral con patrón en vidrio esmerilado o vidrio despolido, múltiples áreas de consolidación lobular y subsegmental. Cabe resaltar que se debe evaluar el costo beneficio de someter a un niño a una prueba imagenológica como lo es la Rx o la tomografía computarizada (TC), debido a la exposición a radiación que estas pruebas implican (Wang, J. et al, 2020; Chen, Z. M. et al, 2020; Chen, C. et al, 2020; Ma, H. et al, 2020; Liu, H. et al, 2020; Zimmermann, P. et al, 2020).

3.8 DIAGNÓSTICO

El estándar de oro para el diagnóstico de COVID-19 tanto en niños como en adultos es Reacción en Cadena de la Polimerasa en Tiempo Real) (RCP-TR o por sus siglas en inglés RT-PCR) mediante la toma de muestras del tracto respiratorio inferior incluidos el esputo, lavado broncoalveolar y aspirado traqueal, de no ser posible, las muestras del tracto respiratorio superior también son útiles, en estos casos se recomienda la toma de hisopados nasofaríngeos y orofaríngeo combinados, más sin embargo, el costo de un RT-PCR es relativamente elevado para la gran mayoría de la población, por lo que se han establecido una serie de criterios diagnósticos, para evitar la realización de pruebas innecesarias. El diagnóstico de infección neonatal por SARS-CoV-2 debe cumplir con todos los criterios establecidos en la Tabla 5 (Información recabada de la publicación de Wang, J. et al, 2020) (Hong, H. et al, 2020; Wang, J. et al, 2020; Ma, H. et al, 2020; Zimmermann, P. et al, 2020; Martha Cecilia Ruiz R, 2020).

Tabla 5. Criterios diagnósticos para la infección de SARS-CoV-2 en neonatos (Wang, J. et al, 2020)

Al menos un síntoma clínico, que incluye temperatura corporal inestable, baja actividad o mala alimentación y falta de aliento.
Radiografías de tórax que muestran anomalías, incluyendo opacidades en vidrio despolido o esperilado unilateral o bilateral.
Un diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 en la familia o cuidadores del paciente. <i>Contacto cercano con personas que pueden tener o han confirmado infección por SARS-CoV-2, pacientes con neumonía inexplicable.</i>

Mientras que, en pediátricos no neonatos, se debe sospechar de infección por SARS-CoV-2 si cumple uno de los criterios que se plantean en la Tabla 6 (Información obtenida del artículo publicado por Chen, Z., 2020) sumado a la sintomatología antes mencionada (Chen, Z., 2020).

Tabla 6. Criterios diagnósticos para la infección de SARS-CoV-2 en niños (Chen, Z., 2020)

Niños con antecedentes de viaje.
Niños con antecedentes de contacto con pacientes con fiebre o síntomas respiratorios.
Niños con antecedentes de contactar casos confirmados o sospechosos infectados con SARS-CoV-2.

3.9 TRATAMIENTO

Habitualmente el paciente pediátrico remite sin sufrir alguna complicación, realmente son muy pocos los casos complicados que se han reportado (Trilla, A., 2020; Wang, J. et al, 2020; Chen, Z. M. et al, 2020; Chen, C. et al, 2020; Zimmermann, P. et al, 2020; Talukdar, J. et al, 2020). El COVID-19 es una nueva cepa que no se había identificado previamente en humanos, por lo que no se posee conocimiento amplio para su tratamiento debido a esto, la forma de tratar a los pacientes infectados se ha realizado de acuerdo a las manifestaciones sintomáticas que presenta cada persona, de acuerdo a la respuesta que tienen los pacientes ante la administración de medicamentos ya conocidos y elegidos de forma teórica de acuerdo al tipo de agente infeccioso al que nos encontramos (Trilla, A., 2020; Wang, J. et al, 2020; Chen, Z. M. et al, 2020; Chen, C. et al, 2020; Zimmermann, P. et al, 2020; Talukdar, J. et al, 2020). Hasta ahora el plan de tratamiento se basada por las recomendaciones de la directriz básica y general que han implementado la OMS (Grandy, G. et al, 2020; Montaña-Luna, V. E. et al, 2020).

Para el tratamiento sintomático se ha utilizado Paracetamol e Ibuprofeno, y aunque no hay evidencias que avalen su uso tampoco se han reportado aspectos negativos o contradictorios. El uso de antibióticos no está indicado, no obstante, es importante en el uso de pacientes que llegan al servicio de urgencias o son internados sin una etiología concreta, el uso combinado de Azitromicina e Hidroxicloroquina se ha asociado a una reducción rápida en la carga viral nasofaríngea y con una reducción en los días de hospitalización (Mercado, RJY. et al 2020; Grandy, G. et al, 2020; Calvo, C. et al, 2020). Es evidente que un enfoque de terapia combinada que incluya un antiviral (Lopinavir, Ritonavir y Remdesivir) sumando a inmunoterapia efectiva (Hidroxicloroquina o Cloroquina, Inhibidores de TNF e Interferón- α 2b) puede producir un resultado favorable (Mercado RJY. et al, 2020; Trilla, A., 2020; Wang, J. et al, 2020; Chen, Z. M. et al, 2020; Chen, C. et al, 2020; Zimmermann, P. et al, 2020; Talukdar, J. et al, 2020; Grandy, G. et al, 2020; Montaña-Luna, V. E. et al, 2020; Calvo, C. et al, 2020; Acosta Torres, J. R. et al, 2020). También se ha reportado el uso de otros fármacos como el Tocilizumab y esteroides sistémicos como Dexametasona, Betametasona y Metilprednisolona, aunque estos fármacos inicialmente se encontraban contraindicado en infecciones leves a moderadas han demostrado ser útiles en infecciones graves. A pesar de todo, el uso de fármacos para tratar COVID-19, sigue siendo investigado actualmente, muchos han arrojado resultados no concluyentes y las pruebas han sido muy deficientes en cuanto a los grupos de casos en los que se han trabajado (Grandy, G. et al, 2020; Montaña-Luna, V. E. et al, 2020; Calvo, C. et al, 2020; Acosta Torres, J. R. et al, 2020).

Otra medida terapéutica que se han estudiado es el uso de plasma convaleciente, incluso la Food and Drug Administration (FDA por sus siglas en inglés) aprobó el uso de este plasma para tratar COVID-19 grave, este se obtiene de pacientes recuperados de la enfermedad y contiene inmunoglobulinas (IgG e IgM) contra el SARS-CoV-2, sugiriendo una efectividad contra la infección (Moreno RJY. et al, 2020). También se recomienda el uso de anticoagulantes como profiláctico para tratar posibles eventos tromboticos, se recomienda el uso de heparinas fraccionadas o no fraccionadas, especialmente enoxaparina (Moreno RJY. et al, 2020).

La experiencia médica en pediatría aún es muy escasa, por lo que la acción de fármacos en contra de COVID-19 es aleatoria y con mucha falta de evidencia científica por lo que el uso de los tratamientos es

muy variable en todos los casos (Grandy, G. et al, 2020; Montaña-Luna, V. E. et al, 2020; Calvo, C. et al, 2020). Pero la necesidad de un tratamiento farmacológico ha evidenciado el uso de muchos medicamentos usados de forma empírica y según la sintomatología de cada paciente podría ser justificado (Grandy, G. et al, 2020; Montaña-Luna, V. E. et al, 2020; Calvo, C. et al, 2020).

La presentación clínica de estos pacientes es muy variable y desafortunadamente hay quienes llegan a recurrir a medidas extraordinarias como son los que llegan a una unidad de cuidados intensivos, en donde el manejo es más riguroso para el paciente por lo complejo que puede llegar a presentarse donde muchas de las veces es necesario manejo ventilatorio (ventilación no invasiva, cánula nasal de alto flujo, intubación, ventilación mecánica invasiva, etc.). (Grandy, G. et al, 2020; Montaña-Luna, V. E. et al, 2020; Calvo C. et al, 2020)

3.10 PREVENCIÓN

Los niños a diferencia que los adultos no desarrollan un COVID-19 grave, aunque la causa de esto aún no está muy claro es importante la toma de precauciones y medidas higiénicas establecidas, de igual manera no hacer caso omiso a los avisos y recomendaciones de las instituciones de salud pública (Tabla 7. Información recabada de las paginas oficiales de la OMS y la Secretaria de Salud de México) (Ferman-Cano F et al, 2019).

Tabla 7. Medidas preventivas para evitar el contagio por SARS-CoV-2 establecidas por la OMS y la Secretaria de Salud (México)

Evitar el contacto con personas enfermas, en particular con personas que sufren infecciones respiratorias agudas.
Evita contacto directo con animales como aves de corral, murciélagos, perro mapache, tejón turón chino y civeta.
No asistir a mercados de animales.
No tener contacto, ni consumir los productos crudos que provienen de animales.
Lavarse las manos constantemente con agua y jabón durante al menos 20 segundos.
Mantenga el distanciamiento social de 1.5 metros.
Evitar tocarse los ojos, la nariz y la boca.
Distanciamiento social (quedarse en casa).
Usar desinfectante para manos a base de alcohol. Si no hay, usar agua y jabón.
Al toser o estornudar, cubrir boca y nariz con un pañuelo desechable o el pliegue del codo (no utilizar las manos).
Usar cubrebocas siempre que se salga de casa o se asista a un lugar público.

La vacunación es una estrategia sumamente eficaz en la prevención de enfermedades infectocontagiosas. A la par del comienzo de la actual pandemia por COVID-19, también inicio una carrera en búsqueda de una vacuna eficaz para prevenir la infección por SARS-CoV-2, siendo aproximadamente 200 las vacunas que se encuentran en desarrollo, de las cuales más de 20 ya se encuentran en fase 3 de su respectivo ensayo clínico. La FDA ha aprobado 3 vacunas en los Estados Unidos, mientras que en México, 6 vacunas ya han sido aprobadas por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) para su uso en la población mexicana, con lo que se espera alcanzar la inmunidad de rebaño lo antes posible (Urbiztondo, L. et al 2020; Cortés-Alcalá, R. et al).

4. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

El SARS-CoV-2 en pediátricos, de acuerdo a lo demostrado en esta revisión concisa, se observó que ocasiona un cuadro leve en la mayoría de los contagiados, el cual no es tan alarmante la infección comparado con otros grupos de edad. Debido a una alta prevalencia de niños asintomáticos, el personal médico debe estar actualizado y ser conocedor lo mayormente posible sobre la infección para llevar a cabo un pronóstico favorable.

Se evidenciaron criterios específicos de la infección principalmente en el grupo etario pediátrico por ser un grupo de edad peculiar en la práctica médica, del cual no se puede dejar por omiso ningún tipo de hallazgo por más insignificante que sea ya que esto podría cambiar el camino de salud del niño.

Las teorías mostradas en esta revisión indican que tiene un papel fundamental el sistema inmunológico así como es el timo que se encuentra presente en la edad pediátrica con características únicas encontradas en esta edad, jugando un papel fundamental favoreciendo la protección inmunológica de que afortunadamente no hayan tantos casos graves en la edad infantil. Adicionando la existencia de factores hormonales por parte de la glándula pituitaria y la secreción de neuropéptidos, que en cohorte dan un impacto molecular de protección inmunológica.

Por otra parte se planteó que la enfermedad es controlada por una tormenta de citoquinas y todas las sustancias mediadoras del proceso inflamatorio causado por la respuesta inmunitaria contra el virus. En cuanto a la fisiopatología general del SARS-CoV-2 en el organismo humano este se une al receptor ACE2 (una exopeptidasa de membrana presente fundamentalmente en el riñón, los pulmones y el corazón) de la membrana celular para ingresar a las células humanas y posteriormente se replica en el interior, el cual es de mirar con atención el receptor ACE2 para una búsqueda terapéutica dirigida.

Fue evidente que con certeza hay una gran variedad de vías de transmisión por lo que es fácilmente contagioso, tratándose de personas sintomáticas y con menor grado asintomáticas. En cuanto a la diversidad de manifestaciones clínicas son evidentes por frecuencia; fiebre, tos, fatiga (cansancio), mialgias (dolor de cabeza) y disnea (dificultad para respirar) como cardinales de la enfermedad pudiendo llegar a estados graves como un síndrome de dificultad respiratoria aguda, choque séptico, acidosis metabólica refractaria y disfunciones de la coagulación, llegando a comprometer la vida.

El diagnóstico ha sido manejado mayormente por sospecha clínica basándose en criterios para la infección antes mencionados dando una pauta del reconocimiento de la infección, se cuenta con el estándar de oro que es la RT-PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa en Tiempo Real).

De acuerdo a los datos plasmados en esta revisión los diferentes casos infantiles, remiten en su gran mayoría sin tener complicaciones mayores siendo contados los casos que agravan, por ser una enfermedad nueva se ha optado por el empirismo médico de acuerdo a los malestares de cada infante, siempre basándose en las recomendaciones de la directriz básica y general que han implementado la Organización Mundial de la Salud.

Con base en los resultados estadísticos y epidemiológicos, en comparación con los adultos la infección por SARS-CoV-2 en pacientes pediátricos tienen un menor índice de morbimortalidad. Existen algunas

diferencias entre el COVID-19 en pediátricos y en adultos que podrían influir para que ocurra esto, una de ellas es el mecanismo de transmisión, que si bien es cierto es el mismo en niños que en adultos, en los niños generalmente la enfermedad se adquiere por un círculo familiar y no de manera directa o con alguien externo a la familia, como suele suceder en adultos, esto podría actuar como barrera protectora y así prevenir casos en niños, ya que, los padres al percatarse de que algún integrante de la familia se encuentre enfermo, suelen extremar precauciones para evitar el contagio a los menores. Otro de los factores que participan es la diferencia entre el sistema inmune de los niños frente al de los adultos, donde destacan 2 puntos principales. El primero, se basa en la capacidad completamente funcional del timo que aunado a los factores hormonales y de crecimiento conforman un fenómeno biológico molecular específico que se presenta solo en infantes y que puede apoyar de manera positiva a la respuesta inmune frente al COVID-19. Y el segundo, parte de que la respuesta inmune en los niños es incompleta y teniendo en cuenta que el mecanismo fisiopatológico de esta enfermedad es el desarrollo de una tormenta de citosinas, que mayormente es una sobreexpresión de la respuesta inmune, la falta de desarrollo del sistema inmune en niños ayuda al no desarrollo de la tormenta de citosinas, contribuyendo a que no se desarrolle una forma complicada de la enfermedad (Grandy, G., 2020).

La revisión de Benavides RI, et al, (2020), cuyo tema principal son las diferencias que existen entre el COVID-19 en niños y en adultos, apoya el importante rol que juega el sistema inmunológico en la gravedad de la enfermedad, además hace mención de la asociación que existe entre los altos niveles de citosinas y una mayor carga viral, así como también del factor protector que genera una mayor exposición, por parte de los niños, a enfermedades infecciosas respiratorias aludiendo a que los anticuerpos producidos por estas infecciones previas son los causantes de esta barrera protectora (Benavides RI., et al, 2020). Sin embargo, menciona otros factores no inmunológicos que podrían participar en la menor mortalidad en niños, como son: la menor concentración y sensibilidad de ECA2 en niños, lo que impediría el acceso del virus al interior de los neumocitos tipo 2 inhibiendo su capacidad de replicación; y la menor presencia de comorbilidades en pediatría, se ha observado una mayor incidencia de casos graves en aquellos pacientes que presentan comorbilidades que en aquellos que no. Otros puntos que también destaca, son las complicaciones que se presentan como la enfermedad de Kawasaki y el Síndrome Inflamatorio Postinfeccioso, que a pesar de ser muy raras en niños no están exentas de presentarlas (Benavides RI., et al, 2020).

La revisión titulada “Covid-19, una mirada desde la pediatría” (Grandy, G., 2020) destaca que la razón por la que el grueso de los casos de COVID-19 en pediátricos es menos grave se podría deber a factores tanto de la exposición como del huésped (Grandy, G., 2020). Argumenta que los niños mayormente se encuentran en casa, lo que produce una menor oportunidad de exponerse al patógeno y de esta manera contribuye a la reducción en la frecuencia del número de casos en esta población, apoyando nuestra premisa sobre la transmisión por un círculo familiar (Grandy, G., 2020).

Por otra parte, al igual que la revisión de Benavides RI., et al, (2020), hace mención que también podría deberse a ECA2, que en niños es menos sensible o en menor cantidad, así como también se refiere a los niveles de anticuerpos antivirales que poseen los niños como consecuencia de las múltiples exposiciones a infecciones respiratoria durante el invierno. Un punto interesante que destaca es el importante foco de infección que representan los niños infectados con un cuadro clínico asintomático (Grandy, G., 2020; Benavides RI., et al, 2020).

Maya-Barrios, J.A. (2020) en su revisión, resume cuatro teorías por las que se cree que la presentación de la infección por SARS-CoV-2 es menos grave en los pacientes pediátricos. Una de ellas especula que se debe a que en los niños la exposición más alta de otros patógenos que afectan las vías respiratorias o de entrada por vías respiratoria, podría favorecer la competencia de otros virus o patógenos con el SARS-CoV-2 y reducir la presentación y gravedad de COVID-19.

Otra a la que también alude es a que se debe por la menor cantidad y actividad del receptor de ECA2 en niños, lo que rompería la vía de entrada eficaz para el virus a las células. La tercera a la que hace referencia, describe que se debe al relativo confinamiento que sufren los niños estando mayor tiempo en resguardo, disminuyendo la exposición a patógenos y por lo tanto a menos casos de COVID-19. Y la última a la que se refiera, dice que se debe a que los niños poseen un sistema inmunológico en proceso de maduración, por lo que el SARS-CoV-2 no desencadena una respuesta inmune severa, como ocurre en la tormenta de citosinas, ayudando a que no se presente una versión grave de la enfermedad (Maya-Barrios, J.A. 2020).

5. CONCLUSIONES

Debido a que los pacientes pediátricos desarrollan una versión del COVID-19 más leve, con menor tasa de mortalidad y menor número de complicaciones, esto no descarta la posibilidad de presentar complicaciones o versiones graves de la enfermedad. Aunque por ahora se desconozcan los procesos por el cual SARS-CoV-2 es menos letal y grave en pacientes pediátricos, resulta importante investigar más sobre el papel que desempeña el timo completamente funcional, factores hormonales, de crecimiento, los receptores de ECA2, los mecanismos que regulan al Síndrome de Tormenta de Citosinas, la incidencia de comorbilidades, la frecuente exposición a patógenos virales que afectan las vías respiratorias y que inducen la producción de anticuerpos antivirales, la competitividad de otros patógenos por infectar las células pulmonares, la infección por medio de un círculo familiar o la falta de desarrollo del sistema inmune que ayuda a que no se desarrolle la tormenta de citosinas.

A pesar de que actualmente ya existen múltiples vacunas contra el COVID-19, y este hecho puede representar el comienzo del fin de la pandemia, la pregunta planteada en este artículo podría ser la piedra angular para el desarrollo de un tratamiento, vacuna o cura eficaz para esta enfermedad. Con el propósito de dar seguimiento a la respuesta. Resultaría interesante emprender investigaciones que respondan a las preguntas siguientes : ¿Qué consecuencias tiene y cuáles son las diferencias de los receptores ECA2 en pacientes pediátricos y en adultos? ¿Cuáles son los diferentes mecanismos que intervienen en el desarrollo del Síndrome de Tormenta de Citosinas y como afectan al organismo? ¿Las variantes del SARS-CoV-2 que han surgido durante la pandemia también inducen en los niños una enfermedad leve, en menor frecuencia y con menor mortalidad? y ¿Cuál es el impacto que produjeron los pacientes pediátricos asintomáticos cómo foco de infección a la evolución de la pandemia?

Finalmente, se recomienda a la población en general que sigan todas las medidas preventivas establecidas por las instituciones de salud de cada país incluidos los niños, que, aunque estadísticamente no representan una población potencialmente susceptible a presentar complicaciones, no están exentos de no presentarlas.

6. REFERENCIAS

- Acosta Torres, J. R., Pérez Cutiño, M., Rodríguez Prieto, M., & Morales González, A. (2020). COVID-19 en pediatría: aspectos clínicos, epidemiológicos, inmunopatogenia, diagnóstico y tratamiento. *Revista Cubana de Pediatría*, 92, e1152. Recuperado de: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1152>
- Aguilar Gómez, N. E., Hernández Soto, A. A., & Ibanes Gutiérrez, C. (2020). Características del SARS-CoV-2 y sus mecanismos de transmisión. *Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica*, 33(3), 143–148. <https://dx.doi.org/10.35366/95651>
- Mazzei, J.A. (2020). COVID -19 : una nueva enfermedad respiratoria y una posible amenaza mundial. *RAMR*, 20(1), 1–4. Recuperado de: http://www.ramr.org/articulos/volumen_20_numero_1/editorial/editorial_covid19_una_nueva_enfermedad_respiratoria_y_una_posible_amenaza_mundial.php?zoom_highlight=covid-19

- Aragón-Nogales R, Vargas-Almanza I, Miranda-Novales MG. (2019). COVID-19 por SARS-CoV-2: la nueva emergencia de salud. *Rev Mex Pediatr*; 86(6):213-218. <https://dx.doi.org/10.35366/91871>
- Benavides RI, López ME, López LP. (2020). Diferencias entre niños y adultos por el nuevo coronavirus 2019, SARS-CoV-2/COVID-19. *Rev Latin Infect Pediatr*. 33 (4): 165-173.<https://dx.doi.org/10.35366/96845>
- Braun, M., Sharon, E., Unterman, I., Miller, M., Shtern, A. M., Benenson, S., Vainstein, A., & Tabach, Y.. (2020). ACE2 co-evolutionary pattern suggests targets for pharmaceutical intervention in the COVID-19 pandemic. *IScience*, 23(8). <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101384>
- Calvo, C., García López-Hortelano, M., de Carlos Vicente, J. C., Vázquez Martínez, J. L., Tomás Ramos, J., Baquero-Artigao, F., Navarro, M. L., Rodrigo, C., Neth, O., Fumadó, V., Menendez Suso, J. J., Slocker Barrio, J., Bustinza Arriortua, A., Jordán García, I., Pilar Orive, J. (2020). Recomendaciones sobre el manejo clínico de la infección por el “nuevo coronavirus” SARS-CoV2. Grupo de trabajo de la Asociación Española de Pediatría (AEP). *Anales de pediatría*, 92(4), 241.e1–241.e11. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.02.001>
- Chen, C., Cao, M., Peng, L., Guo, X., Yang, F., Wu, W., Chen, L., Yang, Y., Liu, Y., and Wang, F.. (2020). Coronavirus Disease-19 Among Children Outside Wuhan, China. Preprints with THE LANCET. <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3546071>
- Chen, Z. M., Fu, J. F., Shu, Q., Chen, Y. H., Hua, C. Z., Li, F. B., ... Zhang, Y. Y. (2020). Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World Journal of Pediatrics*, 16, 240-246. <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00345-5>
- Cortés-Alcalá, R., Gómez-Torres, R., Alba-Ricaño, X.. (2021). Política nacional rectora de vacunación contra el virus SARS-CoV-2 para la prevención de la COVID-19. Gobierno de México. Recuperado de: https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2021/01/PolVx_COVID_-11Ene2021.pdf
- Datos estadísticos de la Organización Mundial de la Salud (OMS). <https://who.maps.arcgis.com/apps/webappviewer/index.html?id=2203b04c3a5f486685a15482a0d97a87&extent=-17277700.8881%2C-1043174.5225%2C-1770156.5897%2C6979655.9663%2C102100>
- Datos estadísticos del CONACYT. <https://datos.covid-19.conacyt.mx/>
- Del Rio, C., & Malani, P. N. (2020). 2019 Novel Coronavirus-Important Information for Clinicians. *JAMA*, 323(11), 1039–1040. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1490>
- Díaz-Castrillón, F. J., & Toro-Montoya, A. I. (2020). SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. *Medicina y Laboratorio*, 24(3), 183–205. <https://doi.org/10.36384/01232576.268>
- Ferman-Cano F, Tesoro-Cruz E, Rojas-Osornio SA, Padilla-Santamaría F, Maya-Franco L. (2019). El timo como probable órgano de protección ante COVID-19. *Rev Cadena Cereb*, 3(1), 1-5. <https://doi.org/10.5281/zenodo.3903944>
- García-Salido A. (2020). Revisión narrativa sobre la respuesta inmunitaria frente a coronavirus: descripción general, aplicabilidad para SARS-COV-2 e implicaciones terapéuticas. *Anales de pediatría*, 93(1), 60.e1–60.e7. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.04.016>
- Grandy, G., Terán, C. G., Martínez, A., & Volz, A.. (2020). Covid-19, una mirada desde la pediatría. *Gaceta Médica Boliviana*, 43(1), 56-66. Recuperado de: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1012-29662020000100010&lng=es&tlng=es
- Hernández, H. (2020). Mortalidad por covid-19 en México. Notas preliminares para un perfil sociodemográfico. *Notas de Coyuntura Del CRIM*, (36), 1–7. <http://ru.crim.unam.mx/handle/123456789/77>
- Hong, H., Wang, Y., Chung, H.-T., & Chen, C.-J. (2020). Clinical characteristics of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in newborns, infants and children. *Pediatrics & Neonatology*, 64(2), 131-132. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2020.03.001>
- Liu, H., Liu, F., Li, J., Zhang, T., Wang, D., & Lan, W. (2020). Clinical and CT imaging features of the COVID-

- 19 pneumonia: Focus on pregnant women and children. *The Journal of infection*, 80(5), 7–13. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.007>
- Lopez Perez, G. T., Ramírez Sandoval, M., & Torres Altamirano, M. S. (2020). Fisiopatología del daño multiorgánico en la infección por SARS-Cov2. *Acta Pediátrica de México*, 41(4S1), S27-S41. doi:<http://dx.doi.org/10.18233/APM41No4S1ppS27-S412042>
- Ma, H., Hu, J., Tian, J., Zhou, X., Li, H., Laws, M. T., ... others. (2020). Visualizing the Novel Coronavirus (COVID-19) in Children: What We Learn from Patients at Wuhan Children's Hospital. *The Lancet*. Preprint
- Martha Cecilia Ruiz R. (2020). Lineamientos para la gestión de muestras durante la pandemia del SARS- CoV-2 (COVID-19) en Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social Bogotá. Recuperado de: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/VSP/pmps02-lineamientos-gmuestras-pandemia-sars-cov-2-col.pdf>
- Maya-Barrios J.A., (2020). COVID-19 y la atención de las y los niños en el consultorio de medicina general. *Rev CONAMED*. 25(1), 31-40. <https://dx.doi.org/10.35366/97346>
- Mercado RJY, Taborda MJ, Ochoa GE, Carreto BLE, Maldonado TB, García CER.. (2020). Tratamiento para COVID-19. *Rev Latin Infect Pediatr*. 33(1), 42-51. <https://dx.doi.org/10.35366/96670>
- Montaño-Luna, V. E., Pacheco-Rosas, D. O., Vázquez-Rosales, J. G., Labra-Zamora, M. G., Fuentes-Pacheco, Y., Sámano-Aviña, M., & Miranda-Navales, M. G. (2020). Manejo clínico de casos pediátricos de COVID-19. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 58. Recuperado de: http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/view/3702
- Organización Mundial de la Salud (OMS). <https://www.who.int/es>
- Parisi G. F., Indolfi C., Decimo F., Leonardi S., Miraglia del Giudice M.. (2021). Neumonía por COVID-19 en niños: De su etiología a su manejo. *Kompass Neumol*. <https://doi.org/10.1159/000516059>
- Secretaría general de sanidad y consumo. (2020). Enfermedad por coronavirus, COVID-19. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Recuperado de: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/home.htm>
- Secretari de Salud (Mexico). <https://www.gob.mx/salud>
- Talukdar, Jayanta and Dasgupta, Santanu and Nagle, Vinod and Bhadra, Bhaskar. (2020). COVID-19: Potential of Microalgae Derived Natural Astaxanthin As Adjunctive Supplement in Alleviating Cytokine Storm. Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3579738> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3579738>
- Trilla, A. (2020). Un mundo, una salud: la epidemia por el nuevo coronavirus COVID-19. *Medicina Clinica*, 154(5), 175–177. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.02.002>
- Urbiztondo, L., Borràs, E., & Mirada, G. (2020). Vacunas contra el coronavirus. *Vacunas*, 21(1), 69–72. <https://doi.org/10.1016/j.vacun.2020.04.002>
- Wang, J., Qi, H., Bao, L., Li, F., & Shi, Y. (2020). A contingency plan for the management of the 2019 novel coronavirus outbreak in neonatal intensive care units. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 4(4), 258–259. [https://doi.org/10.1016/s2352-4642\(20\)30040-7](https://doi.org/10.1016/s2352-4642(20)30040-7)
- Wei M, Yuan J, Liu Y, Fu T, Yu X, Zhang Z. (2020). Novel Coronavirus Infection in Hospitalized Infants Under 1 Year of Age in China. *JAMA*, 323(13), 1313–1314. doi:10.1001/jama.2020.2131
- Zimmermann, P., & Curtis, N. (2020). Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *The Pediatric infectious disease journal*, 39(5), 355–368. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002660>