

Características clínico-epidemiológicas de la infección por SARS-CoV2 en niños

Clinical and epidemiological characteristics of SARS-CoV2 infection in children

Nicolás Kreiker¹  Mariana Albarracin², Gonzalo Rostagno³, Andrés Antonio Gomila¹, Liliana Luján¹

1. Universidad Católica de Córdoba. Clínica Universitaria Reina Fabiola. Servicio de Pediatría

2. Universidad Católica de Córdoba. Clínica Universitaria Reina Fabiola. Servicio de Infectología pediátrica

3. Universidad Católica de Córdoba. Clínica Universitaria Reina Fabiola. Servicio de Internado pediátrico

Correspondencia: Nicolás Kreiker. Email: nicokreiker@gmail.com

Resumen

INTRODUCCIÓN: La infección por el virus COVID-19 provocó una pandemia mundial a partir del año 2020. La población pediátrica parece tener una susceptibilidad distinta a la infección en relación a los adultos. Sin embargo, según la evidencia actual, la enfermedad generada por este microorganismo no está exenta de riesgos en la población pediátrica.

OBJETIVO: Describir las características clínico-epidemiológicas de pacientes pediátricos que hayan cursado la infección por el virus COVID-19. Identificar diferencias en las características clínico-epidemiológicas según el grupo etario, la presencia de comorbilidades y el momento de la pandemia. Evaluar el riesgo de padecer enfermedad grave.

MATERIALES Y MÉTODOS: Se llevó a cabo un estudio observacional, retrospectivo y analítico incluyendo a pacientes pediátricos entre 1 mes y 16 años de edad que consultaron en la Guardia Respiratoria de la Clínica Universitaria Reina Fabiola entre los meses de marzo 2020 y mayo 2021, con diagnóstico confirmado de COVID-19. Se recabaron las características clínico-epidemiológicas, las manifestaciones clínicas al inicio de la enfermedad, la evolución clínica y el pronóstico de los pacientes. Se definió enfermedad grave como aquella que haya requerido cuidados en Unidad de Terapia Intensiva (UTI). Se realizó análisis descriptivo de las variables y se utilizaron pruebas de hipótesis para la comparación de resultados entre grupos (test t de Student, test de ANOVA, prueba de chi cuadrado). Se consideró significativo un valor de $p \leq 0.05$.

Resultados: Se incluyeron 105 pacientes, 56 (53%) de sexo femenino. Los pacientes tenían una edad media (DE) de 7.7 (5,2) años. La frecuencia de diagnósticos de infección a lo largo de la pandemia fue variable presentando mayor cantidad en los meses de mayo 2021 (N= 22, 21%), octubre 2020 (N=20, 19%) y septiembre 2020 (N= 17, 16%). Del total, 101 pacientes (96%) presentaron síntomas, siendo los más frecuentes la fiebre en 80 (76%), la astenia en 59 (56%) y la cefalea en 49 (47%) de los casos. Las manifestaciones clínicas con mayor duración fueron la disgeusia (media 9,4; DE 7,1 días), PIMS (media 9,3; DE 6,1 días) y la anosmia (media 7,8; DE 6,8 días). La cefalea se observó con mayor frecuencia en niños escolares (N= 27, 68%) o adolescentes (N= 20, 77%) ($p < 0,0001$). La tos, principalmente en adolescentes (N= 12, 46%) ($p < 0,034$), así como también la disnea (N= 8, 31%) ($p < 0,004$). En cambio, la diarrea se observó principalmente en lactantes (N=14, 54%) ($p < 0,021$). No hubo relación entre los síntomas manifestados por los pacientes y los posibles factores de riesgo/protección, ni la presencia de

comorbilidades. El comportamiento de la enfermedad no mostró diferencias significativas en los diferentes períodos de la pandemia. La tasa de internación fue baja: 92 (88%) pacientes no requirieron internación, requiriendo cuidados mínimos 8 (8%) pacientes y cuidados de terapia intensiva 5 (4%) pacientes, sin haberse registrado fallecimientos en esta serie de casos. Los pacientes internados presentaron más frecuentemente diarrea (N=9, 75%; $p=0,001$), anorexia (N=6, 50%; $p=0,03$), PIMS (N=6, 55%; $p=0,0001$) y deshidratación (N=2, 19%; $p=0,0001$), mientras que la cefalea fue un síntoma mayormente referido en el ámbito ambulatorio (N= 50, 54%; $p=0,0004$).

CONCLUSIÓN: La infección por COVID-19 en pacientes pediátricos tuvo un curso clínico con síntomas leves. Existieron diferencias en las manifestaciones clínicas según los grupos etarios: en adolescentes se presentó principalmente con síntomas constitucionales y respiratorios a diferencia de los lactantes donde hubo más predominio de síntomas gastrointestinales. No hubo diferencias en la evolución clínica en pacientes con comorbilidades crónicas. Tampoco hubo diferencias en los distintos períodos de la pandemia. El riesgo de infección grave que requirió internación fue bajo, y fue producido principalmente por deshidratación o por el Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico (PIMS). Son necesarios estudios con mayor cantidad de pacientes para entender de manera más acabada las posibles implicancias de la infección por COVID-19 en niños.

Palabras clave: SARS-CoV-2, epidemiología, grupos etarios, comorbilidad.

Abstract

INTRODUCTION: The infection caused by the COVID-19 virus lead to a world pandemic starting in year 2020. The pediatric population seems to have a different susceptibility at the infection compared with the adult population. However, according to the present evidence, the disease provoked by this microorganism is not risk free in this group.

OBJECTIVES: To describe the clinical-epidemiological characteristics in pediatric patients who have overcome the infection caused by the COVID-19 virus. To identify the differences in the clinical-epidemiological manifestations between age groups, the presence of comorbidities and the moment of the pandemic. To evaluate the risk to have a severe disease.

MATERIAL AND METHODS: An observational, retrospective, analitic study has been developed, including pediatric patients between 1 month and 16 years old who have consulted in the Clínica Reina Fabiola Pediatric Emergency Departament between March 2020 and May 2021, with confirmed diagnosis of COVID-19. The clinical-epidemiological characteristics, clinical manifestations at the beginning of the disease, clinical evolution and prognosis of the patients were registred. Severe disease was defined as one that require care in the Intensive Care Unit (UCI). A descriptive analysis of the variables was developed and hypothesis tests for the comparison between groups have been used (student's t test, ANOVA test, chi square test). A value of $p \leq 0.05$ was considered significant.

RESULTS: 105 patients were included, 56 (53%) female. The patients had a mean (SD) age of 7.7 (5.2) years. The frequency of diagnoses of infection throughout the pandemic was variable, presenting a higher number in the months of May 2021 (N= 22, 21%), October 2020 (N= 20, 19%) and September 2020 (N= 17, 16%). 101 patients (96%) presented symptoms, the most frequent being fever in 80 (76%), asthenia in 59 (56%) and headache in 49 (47%) of the cases. The clinical manifestations with the longest duration were dysgeusia (mean 9.4, SD 7.1 days), PIMS (mean 9.3, SD 6.1 days), and anosmia (mean 7.8, SD 6.8 days). Headache was observed more frequently in school children (N= 27, 68%) or adolescents (N= 20, 77%) ($p<0.0001$). Cough, mainly in adolescents (N= 12, 46%) ($p<0.034$), as well as dyspnea (N= 8, 31%) ($p<0.004$). In contrast, diarrhea was seen mainly in infants (N=14, 54%) ($p<0.021$). There was no relationship between the symptoms manifested by the patients and the possible risk/protective factors, nor the presence of comorbidities. The behavior of the disease did not show significant differences in the different periods of the pandemic. The hospitalization rate was low: 92 patients (88%) did not require hospitalization, 8 patients (8%) requiring minimal care and 5 patients (4%) intensive care, with no deaths recorded in this series of cases. Hospitalized patients more frequently presented diarrhea (N=9, 75%; $p=0.001$), anorexia (N=6, 50%; $p=0.03$), PIMS (N=6, 55%; $p=0.0001$) and dehydration (N=2, 19%; $p=0.0001$), while headache was a symptom mostly reported in the outpatient setting (N= 50, 54%; $p=0.0004$).

CONCLUTIONS: COVID-19 infection in pediatric patients has a clinical course with mild symptoms. There were differences in the clinical manifestations according to the age groups: adolescents presented mainly constitutional and respiratory symptoms, unlike infants where there was a greater predominance of gastrointestinal symptoms. There were no differences in clinical evolution in patients with chronic

comorbidities. There were also no differences in the different periods of the pandemic. The risk of severe infection requiring hospitalization was low, and was mainly caused by dehydration or PIMS. Studies with a larger number of patients are necessary to better understand the possible implications of COVID-19 infection in children.

Keywords: SARS-CoV-2, epidemiology, age groups, comorbidity.

Introducción

En diciembre del año 2019, inició en la ciudad china de Wuhan una de las mayores pandemias mundiales de la historia de la humanidad. La infección por el virus COVID-19 o SARS-COV2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) inicialmente se diseminó en el país asiático, pero paulatinamente y en relación a la alta contagiosidad del virus y el nivel de globalización mundial, llegó a afectar prácticamente al mundo entero¹. La infección es causada por un virus tipo ARN, que afecta principalmente el aparato respiratorio bajo, pero que a la vez puede comprometer múltiples órganos y sistemas, con la consiguiente amplia variedad en la sintomatología manifestada por las personas infectadas².

Se ha puesto en evidencia que el grupo etario mayormente afectado son los adultos, en especial los ancianos³. En este grupo de pacientes, la mayor incidencia de la enfermedad y las complicaciones relacionadas a la misma han sido vinculadas estrechamente con la presencia de comorbilidades (principalmente obesidad, hipertensión arterial, diabetes y el hecho de ser fumador activo), con el aumento de la expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2, con la presencia de cargas virales altas y sostenidas en el tiempo e incluso con alteraciones en la inmunidad adaptativa e innata³. En la Argentina, los primeros datos epidemiológicos sobre la enfermedad demostraron que la mediana de edad de personas infectadas fue de 37 años, que hubo una baja tasa de letalidad, que la mayoría de los fallecidos pertenecía a un grupo etario de mayores de 60 años y que la presencia de comorbilidades (destacándose la hipertensión y la diabetes) predisponían a una afectación más severa de la enfermedad⁴. La evidencia actual refleja claramente una relación entre la edad y la presencia de comorbilidades con una peor evolución de los pacientes^{3,5,6}.

La población pediátrica parece tener una susceptibilidad distinta a la infección por el virus, demostrándose una menor incidencia de infección y una menor predisposición al desarrollo de complicaciones y de fallecimiento³. Los pacientes pediátricos manifiestan mayoritariamente síntomas leves-moderados de infección, manifestando principalmente fiebre y

tos como sintomatología, y presentando una tasa baja de ingresos a unidad de cuidados intensivos y una baja mortalidad⁷. En Argentina, los datos actuales confirman estas características clínicas y epidemiológicas: se registraron las tasas más bajas de enfermedad en las edades pediátricas, los síntomas manifestados más frecuentemente fueron fiebre, tos, odinofagia y cefalea, y hubo un bajo índice de requerimiento de cuidados intensivos y asistencia respiratoria mecánica, principalmente relacionado con la coexistencia de comorbilidades^{8,9}. Por otro lado, las manifestaciones clínicas presentadas que pueden derivar a condiciones más severas pueden ser distintas a las manifestadas en los adultos, presentando más frecuentemente signos de deshidratación secundarios a gastroenteritis, además de los síntomas derivados de inflamación del parénquima pulmonar característicos de la infección severa en el paciente adulto^{10,11}. También una entidad independiente que se desarrolla específicamente en los pacientes pediátricos ha cobrado relevancia: el Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (Pediatric Inflammatory Multisystemic Syndrome), una enfermedad peligrosa y potencialmente letal¹²⁻¹⁵. Sin embargo, no se conoce con exactitud las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes infectados por COVID-19 en la provincia de Córdoba, Argentina, así como tampoco se ha investigado acerca de los cambios en estas características según los grupos etarios, los meses de inicio de la pandemia y la coexistencia de comorbilidades.

Objetivo

Describir las características clínico-epidemiológicas de pacientes pediátricos que hayan cursado la infección por el virus COVID-19.

Objetivo específico

- Determinar si existen variaciones de las características clínico-epidemiológicas según el grupo etario y la presencia de comorbilidades.
- Distinguir la presencia de diferencias en las características clínico-epidemiológicas durante los diferentes períodos de la pandemia.

-Evaluar el riesgo de padecer infección grave que requiera internación y el riesgo de mortalidad en pacientes pediátricos infectados por el virus COVID-19.

Material y métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional, retrospectivo, analítico.

Formaron parte del estudio todos los pacientes pediátricos (entre 1 mes y 16 años de edad) que hayan consultado en la Guardia Respiratoria de la Clínica Universitaria Reina Fabiola entre los meses de junio 2020 y mayo 2021, y que hayan tenido diagnóstico confirmado de COVID-19.

Se recabaron las características epidemiológicas, las manifestaciones clínicas al inicio de la enfermedad, la evolución clínica y el pronóstico de los pacientes que tenían diagnóstico confirmado de COVID-19 definido por el Ministerio de Salud de la Nación Argentina¹⁶.

Se definió enfermedad grave como aquella que requirió cuidados en Unidad de Terapia Intensiva (UTI). Se consideraron como posibles factores de riesgo contribuyentes a padecer una enfermedad grave a la prematuridad, ser sibilante recurrente, tener carnet de vacunación incompleto, tener una patología crónica, tener una coinfección, tabaquismo pasivo.

Los datos se obtuvieron a partir de una base de datos de seguimiento de estos pacientes realizada por el Servicio de Infectología Infantil de la Clínica Universitaria Reina Fabiola, completando la información faltante (si correspondiera) a través de la historia clínica electrónica de la Institución (ANNOVA HIS) y/o de un llamado telefónico a los padres de los pacientes.

Variables examinadas

-Edad del paciente: variable cualitativa nominal, se evaluó en meses o años cumplidos al momento de padecer la infección y se dividirá en cuatro grupos etarios:

lactante (de 1 mes a 2 años de edad inclusive), preescolar (de 2 años y 1 mes a 5 años inclusive), escolar (de 5 años y 1 mes a 12 años) y adolescente (de 12 años y 1 mes a 16 años inclusive).

-Sexo del paciente: variable cualitativa nominal, se registró de acuerdo al sexo fenotípico en dos grupos: masculino o femenino.

-Signos y síntomas: fiebre, astenia, mialgias, cefalea, anorexia, odinofagia/faringodinia, rinorrea, tos, isnea/dificultad ventilatoria, vómitos, diarrea, deshidratación, anosmia, disgeusia, Síndrome Inflamatorio Multisistémico

Post- COVID19 y otro síntoma/signo como manifestación de la infección: variables cualitativas, nominales. Los síntomas y signos manifestados por los pacientes fueron definidos según el libro “Semiología Médica: Fisiopatología, Semiotecnia y Propedéutica. Enseñanza basada en el paciente”¹⁷. Se definió al Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico o Síndrome Inflamatorio Multisistémico Post-COVID19 según la definición de la Organización Mundial de la Salud¹⁸. Se evaluó cada variable independientemente a través del relato de los padres de la presencia del síntoma, en los siguientes grupos: presentó el síntoma desde el inicio de la enfermedad, presentó el síntoma durante el transcurso de la enfermedad, pero no al inicio, no presentó el síntoma y no se puede determinar. En caso de que hubiera presentado otro síntoma-signo, se especificará cuál.

- Último síntoma/signo en remitir: variable cualitativa, nominal. Se determinó cual es el último síntoma en remitir, según el relato de los padres, categorizando la variable en los siguientes grupos: fiebre, algún síntoma constitucional (astenia, mialgias, cefalea, anorexia), algún síntoma respiratorio leve (odinofagia/faringodinia, rinorrea, tos), algún síntoma respiratorio grave (disnea/dificultad ventilatoria), algún síntoma gastrointestinal leve (vómitos, diarrea), algún síntoma gastrointestinal grave (deshidratación), algún síntoma olfatorio (anosmia-disgeusia), síntomas de respuesta inflamatoria sistémica (Síndrome Inflamatorio Multisistémico Post- COVID19 en pediatría), otros síntomas.

- Mes al momento de la consulta: variable cualitativa, nominal. Se registró según el mes calendario de los años 2020 y 2021 en que el paciente haya consultado por primera vez con la sintomatología.

- Días hasta la desaparición de la sintomatología: variable cuantitativa, discreta. Se midió la cantidad de días relatados por los padres desde el inicio hasta la desaparición absoluta de todos los síntomas, en días cumplidos.

- Cantidad de días con fiebre, astenia, mialgias, cefalea, anorexia, odinofagia/faringodinia, rinorrea, tos, disnea/dificultad ventilatoria, vómitos, diarrea, deshidratación, anosmia, disgeusia, Síndrome Inflamatorio Multisistémico Post-

COVID19 y otro síntoma/signo como manifestación de la infección: variables cuantitativas, discretas. Se cuantificó cada variable de manera independiente en la cantidad de días en que el paciente manifestó la sintomatología, según el relato de los padres.

-Tratamiento recibido: antipiréticos, analgésicos, antibióticos, plasma de donante con infección

pasada por COVID-19, oxigenoterapia, hidratación parenteral y otro tratamiento requerido durante la enfermedad: variables cualitativas, nominales. Los tratamientos instaurados se definieron de acuerdo a las definiciones de la ANMAT19 y la FDA²⁰. Se evaluó cada variable independientemente de acuerdo a la necesidad de tratamiento durante la enfermedad, dividiendo a los pacientes en los siguientes grupos: sí requirió tratamiento y no requirió tratamiento.

-Cantidad de días con tratamiento antipirético, analgésico, antibiótico, plasma de donante con infección pasada por COVID-19, oxigenoterapia, hidratación parenteral y otro tratamiento durante la enfermedad: variables cuantitativas, discretas. Se midió cada variable de manera independiente en la cantidad de días en que el paciente requirió el tratamiento, según el relato de los padres.

-Adquisición de la enfermedad: variable cualitativa, nominal. Las definiciones de contactos fueron las dispuestas por el Ministerio de Salud de la Nación Argentina¹⁶.

Se registró de acuerdo a la certeza de contacto estrecho con un paciente con diagnóstico confirmado de la enfermedad en dos grupos: paciente con contacto estrecho y paciente sin contacto estrecho.

-Tipo de contacto estrecho: variable cualitativa, nominal. Se registró la relación del contacto estrecho con el paciente, en alguno de los siguientes grupos: sin contacto estrecho claro, contacto estrecho familiar, contacto estrecho comunitario (extra- familiar).

-Patología crónica o recurrente: variable cualitativa, nominal. Se definió patología crónica o recurrente como aquellas que persisten por más de 12 meses y son lo suficientemente graves para causar algunas limitaciones de la actividad habitual (Deborah M. Consolini, MD, Sidney Kimmel Medical College of Thomas Jefferson University). Se registró la presencia de patología crónica o recurrente, en los siguientes grupos: padece patología crónica o recurrente y no padece patología crónica o recurrente.

-Tipo de patología crónica o recurrente: variable cualitativa, nominal. Se registró la presencia de patología crónica en los siguientes grupos: paciente sin comorbilidades, paciente con patología cardiovascular, paciente con patología respiratoria (incluyendo asma), paciente con patología neuromuscular, paciente con patología metabólica (desnutrición-obesidad, diabetes mellitus), paciente con patología inmunitaria (inmunodeficiencias, autoinmunidad), paciente con síndrome cromosómico, otra.

-Niño nacido prematuro: variable cualitativa nominal. Se definió prematuridad como el nacimiento antes de haber cumplido las 37 semanas de edad gestacional (Organización Mundial de la Salud). Se registró el antecedente de prematuridad en dos grupos: prematuros y no prematuros.

-Sibilante recurrente: variable cualitativa, nominal. Se definió paciente sibilante recurrente como la presencia de 3 o más episodios de síntomas reflejando una limitación al flujo aéreo en las vías respiratorias en los primeros meses o años de vida²¹. Se registró de acuerdo al padecimiento actual o pasado de sibilancias recurrentes en tres grupos: pacientes con sibilancias recurrentes actualmente, pacientes con antecedentes de sibilancias recurrentes, pacientes sin antecedentes pasadas ni actuales de sibilancias recurrentes.

-Alimentación habitual: variable cualitativa, nominal. Se evaluó de acuerdo a la alimentación habitual del paciente en los siguientes grupos: lactancia materna exclusiva, lactancia materna y alimentación complementaria, leche de fórmula, leche de fórmula y alimentación complementaria, alimentación variada y completa, otros.

-Tiempo de lactancia materna: variable cualitativa, nominal. Se evaluó clasificándolo en los siguientes grupos: ADECUADO (de acuerdo a la edad del paciente: si son menores de 12 meses deben continuar con lactancia materna en el momento de la consulta y si son mayores de 12 meses deben haber permanecido con lactancia materna al menos durante su primer año de vida), ACEPTABLE (lactancia materna hasta entre los 6 y los 12 meses de vida), NULO (lactancia materna durante menos tiempo que los 6 meses de vida).

-Inmunizaciones: variable cualitativa, nominal. Se registró de acuerdo a la presencia de calendario de vacunación nacional argentino completo para su edad al momento de la consulta en dos grupos: pacientes con calendario de vacunación completo y pacientes con calendario de vacunación incompleto.

-Tabaquismo pasivo en el hogar: variable cualitativa, nominal. Se definió tabaquismo pasivo en el hogar como la inhalación involuntaria del humo del tabaco en el hogar²². Se evaluó de acuerdo a la presencia de tabaquismo pasivo en el hogar en dos grupos: paciente con tabaquismo pasivo en el hogar y paciente sin tabaquismo pasivo en el hogar.

-Coinfección al inicio y/o durante el transcurso de la enfermedad: variable cualitativa, nominal. Se definió coinfección como la infección confirmada simultánea del paciente por parte de

otro agente patógeno distinto al COVID-19. Se registró de acuerdo a la presencia de coinfección en los siguientes grupos: no tuvo coinfección, tuvo coinfección bacteriana (infección del tracto urinario, bacteriemia, neumonía bacteriana, meningitis, osteomielitis, artritis séptica), tuvo coinfección viral, tuvo coinfección micótica.

-Índice de hospitalización: variable cualitativa, nominal. Se registró de acuerdo a la necesidad de ingreso a sala de internación en los siguientes grupos: paciente sin necesidad de internación, paciente con necesidad de internación en sala común, paciente con necesidad de internación en Unidad de Terapia Intensiva.

-Días de internación: variable cuantitativa, discreta. Se cuantificó de acuerdo a la cantidad de días de internación, en días cumplidos.

- Diagnóstico al ingreso a internación: variable cualitativa, nominal. Se registró de acuerdo al diagnóstico al momento de la internación en los siguientes grupos:

Síndrome de dificultad respiratoria aguda, Gastroenteritis aguda-Deshidratación, Síndrome Inflamatorio Multisistémico Post-COVID19 en pediatría, Otras.

-Índice de mortalidad: variable cualitativa, nominal. Se evaluó de acuerdo al fallecimiento del paciente en dos grupos: paciente fallecido y paciente no fallecido.

Análisis estadístico

Se realizó análisis descriptivo de las variables, utilizando tablas de frecuencias y gráficos para las variables cualitativas y medidas de resumen (medidas de posición –media y mediana- y medidas de dispersión -desviación estándar-) para las variables cuantitativas.

Se utilizó un intervalo de confianza del 95%. Se utilizaron pruebas de hipótesis para la comparación de resultados entre grupos, utilizando el test t de Student o de Mann Whitney (según correspondiera) y test de ANOVA o Kruskal Wallis (según correspondiera) para la comparación de medias muestrales entre dos o más grupos y la prueba de chi cuadrado para la comparación de variables cualitativas.

Se tomó como nivel de significación estadística un valor de $p \leq 0,05$.

Se recopilaron los datos en una base de datos utilizando el programa Excel.

Posteriormente, se utilizó el software estadístico R-med (Mangeaud A, Elías Panigo DH.

2018 R-Medic. Un programa de análisis estadísticos sencillo e intuitivo. Revista Methodo 3 (1) 18-22) para el análisis descriptivo y las pruebas de hipótesis.

Aspectos éticos

Se cumplieron las normativas éticas que regulan la investigación: Declaración de Helsinki Buenas Prácticas Clínicas de ANMAT, así como la ley No 9694 de la Provincia de Córdoba. Se aseguró la protección de datos personales de los individuos que participaron del estudio según la ley 25. 326. El trabajo de investigación fue de categoría I de la OMS, considerándose una Investigación Sin Riesgo.

Los datos recabados a partir de la historia clínica fueron utilizados exclusivamente para la investigación, procurando preservar el derecho de intimidad de los pacientes. El autor declara no tener conflictos de intereses.

Resultados

Inicialmente, se incluyeron en el trabajo un total de 281 pacientes pediátricos que cursaron la infección por SARS-COV2 y recibieron atención médica en la Clínica Universitaria Reina Fabiola entre los meses de junio 2020 y mayo 2021. Se envió un formulario con las variables a analizar a los padres de dichos pacientes, siendo contestado por 105 pacientes (37.3%) que conformaron el grupo final de estudio.

La edad media (desviación estándar, DE) fue de 7.7^{5,2} años, todas las edades comprendidas en el rango de 1 mes de edad y 15 años. Al categorizar la edad, 26 (25%) de los pacientes fueron considerados dentro del grupo lactantes, 13 (12%) preescolares, 40 (38%) escolares y 26 (25%) adolescentes. En cuanto al sexo, la distribución fue similar, con una discreta mayoría del sexo femenino (N=56, 53%) en relación al sexo masculino (N= 49, 47%).

La frecuencia de diagnósticos de infección a lo largo de la pandemia fue variable (Figura 1), presentando mayor cantidad en los meses de mayo 2021 (N= 22, 21%), octubre 2020 (N=20, 19%) y septiembre 2020 (N= 17, 16%).

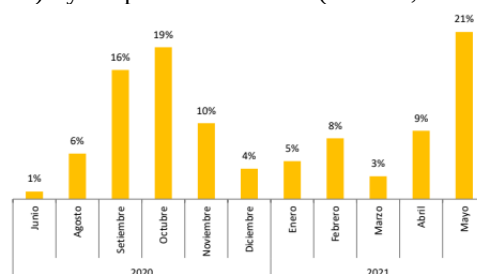


Figura 1. Distribución de la muestra según fecha de diagnóstico (n=105).

La mayoría de los pacientes (N=84, 81%) tuvo antecedente confirmado de contacto estrecho.

Entre los contactos estrechos, el más frecuente fue el contacto familiar, en 64 (76%) de los casos.

La mayoría de los pacientes (N=85, 81%) no presentaba comorbilidades. Del grupo con comorbilidades, la más representativa fueron las respiratorias (Figura 2).

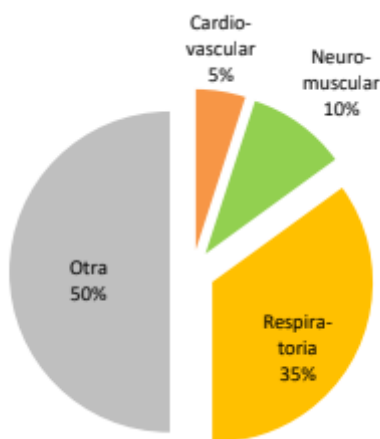


Figura 2. Distribución de la muestra según tipo de comorbilidad (n=20).

En cuanto a los posibles factores protectores y de riesgo, se observó que 96 (91%) de los pacientes se alimentaba de manera adecuada, es decir lactancia materna exclusiva (LME), lactancia materna (LM) y alimentación complementaria o alimentación variada y completa de acuerdo a su edad (Figura 3).

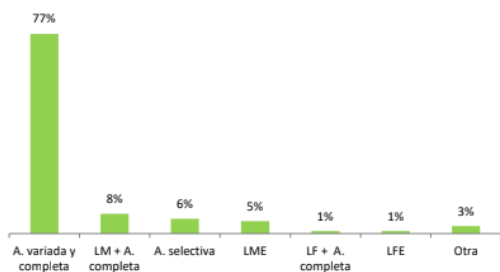


Figura 3. Distribución de la muestra según tipo de alimentación (n=105).

La mayoría de los pacientes (N= 90, 86%) habían nacido a término.

También, en mayor proporción no tenían antecedentes de sibilancias recurrentes (N=102, 97%). Además, 102 (97%) de los pacientes referían tener el carnet de vacunación nacional argentino completo para su edad.

El tabaquismo pasivo estuvo presente en 19 (18%) de los casos.

Características clínicas

Del total, 101 (96%) pacientes presentó síntomas. El síntoma/signo más frecuentemente presentado fue la fiebre, en 80 (76%) de los casos (Figura 4), ya sea desde el inicio o durante la enfermedad. Otros síntomas manifestados con frecuencia fueron la astenia (N= 59, 56%) y la cefalea (N= 49, 47%).

En contraste, un bajo porcentaje de pacientes manifestó disnea (N= 11, 11%), deshidratación (N= 2, 2%), y el síntoma del Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico post-COVID –PIMS- (N= 6, 6%).

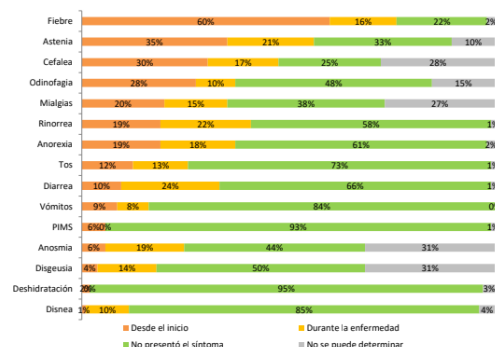


Figura 4. Distribución de la muestra según síntomas/signos (n=105).

El último síntoma en remitir fue mayoritariamente un síntoma constitucional (mialgias, decaimiento, astenia) en 37 (35%) de los pacientes (Figura 5), seguido de síntomas respiratorios leves (N= 23, 22%), síntomas olfatorios (N= 10, 10%), síntomas gastrointestinales leves (N= 9, 9%) y fiebre (N=7, 7%).

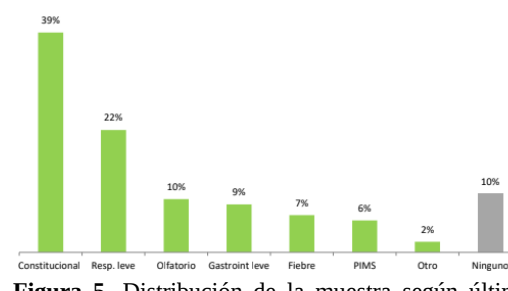


Figura 5. Distribución de la muestra según último síntoma en remitir (n=105).

La duración media (DE) de la manifestación de síntomas fue de 7,1 (6,3) días, todos comprendidos entre 1 y 30 (Las manifestaciones clínicas con mayor duración fueron la disgeusia (media 9,4; DE 7,1 días), PIMS (media 9,3; DE 6,1 días) y la anosmia (media 7,8; DE 6,8 días), y los de menor duración la fiebre (media 2,9; DE 2,8 días), los vómitos (media 2; DE 1,2 días) y la deshidratación (media 2; DE 1,4 días).

Tratamiento recibido

El 92% de los pacientes recibió algún tipo de tratamiento. El tratamiento más frecuentemente utilizado fue el antipirético (N= 85, 81%) (Figura 13). Los analgésicos fueron utilizados por la mitad de los pacientes (n= 54, 51%), y ningún paciente recibió tratamiento con plasma de convaleciente. Además, un bajo porcentaje de pacientes recibió tratamiento corticoideo (n= 11, 10%), hidratación endovenosa (n= 9, 9%), antibiótico (n= 10, 9%), oxigenoterapia (n= 5, 4%) y gammaglobulina (n= 9, 8%).

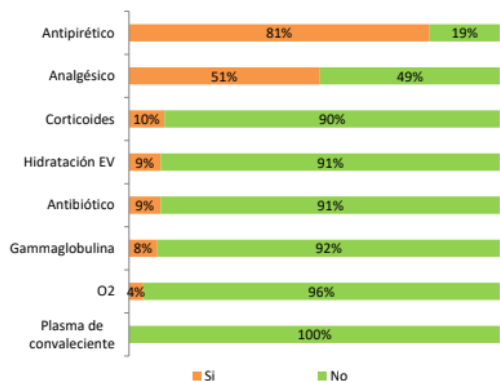


Figura 6. Distribución de la muestra según tratamiento (n=105).

Otros tratamientos utilizados fueron: cloruro de sodio al 3% spray, vasopresores, ácido acetil salicílico, antihistamínicos, antitusivos, probióticos y tratamiento quirúrgico. La duración media (desvío estándar, DE) de tratamiento con antipirético fue de 3,8 (DE=4,3) días, y los más largos fueron los de corticoides con 33,6 (DE=38,7) días y los antibióticos con 21,8 (DE=48,1) días.

Características clínicas de acuerdo a variables demográficas, epidemiológicas y factores de riesgo de peor pronóstico

Al hacer el análisis de las características clínico-epidemiológicas en relación a los grupos etarios, se observó que los lactantes (N= 24, 96%) y los adolescentes (N= 23, 92%) no tenían patología crónica, disminuyendo esta relación en preescolares (N= 10, 77%) y aún más en escolares (N= 29, 65%) (p=0,006). Además, se observó que la lactancia materna recomendada por la OMS fue mayor en los lactantes (N= 19, 73%) que en los otros grupos (p=0,035). La cefalea se observó con mayor frecuencia en niños escolares (N= 27, 68%) o adolescentes (N= 20, 77%) (p<0,0001). El mismo patrón se observó con las mialgias, la anosmia y la disgeusia (Ver Tabla 1). La tos, principalmente en adolescentes (N= 12, 46%)

(p<0,034), así como también la disnea (N= 8, 31%) (p<0,004). En cambio, la diarrea se observó principalmente en lactantes (N=14, 54%) (p<0,021). Estos datos se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Factores de riesgo/protección para enfermedad grave y signo-sintomatología de COVID-19 de acuerdo a grupo etario

Factores de riesgo	Categoría	Lactante (n=26)	Preescolar (n=13)	Escolar (n=40)	Adolescente (n=26)	p-valor
Contacto estrecho	No	15%	23%	18%	27%	0,715
	Si	85%	77%	83%	73%	
Patología crónica	No	96%	77%	65%	92%	0,006
	Si	4%	23%	35%	8%	
Lactancia materna	Aceptable	15%	31%	10%	27%	0,035
	Adecuado	58%	8%	40%	27%	
	Nulo	27%	62%	50%	46%	
Síntomas /Signos	Fiebre	88%	69%	70%	77%	0,340
	Astenia	35%	38%	63%	77%	0,009
	Cefalea	4%	15%	68%	77%	0,0001
	Rinorrea	38%	54%	33%	50%	0,388
	Anorexia	50%	23%	28%	46%	0,142
	Odinofagia	27%	15%	48%	42%	0,115
	Mialgias	0%	23%	43%	65%	0,0001
	Diarrea	54%	31%	18%	38%	0,021
	Tos	23%	8%	20%	46%	0,034
	Anosmia	0%	0%	33%	50%	0,0001
	Disgeusia	0%	0%	25%	35%	0,002
	Vómitos	23%	15%	13%	15%	0,722
	Disnea	8%	0%	5%	31%	0,004
	PIMS	8%	8%	5%	4%	0,911
	Deshidratación	4%	8%	0%	0%	0,245

Además, no hubo diferencia significativa en la cantidad de días con síntomas según el grupo etario. La duración de la cefalea y mialgias fue mayor en los pacientes adolescentes.

No hubo relación entre los síntomas manifestados por los pacientes y los posibles factores de riesgo evaluados (prematurez, sibilante recurrente, carnet de vacunación incompleto, tener una patología crónica, tener una coinfección, tabaquismo pasivo) ni con el hecho de ser contacto estrecho.

No hubo diferencia en la cantidad de días con síntomas en relación a la lactancia materna, ni con el hecho de tener vacunación completa.

La duración media (DE) de la tos fue de 5,5^{2,9} días en aquellos con antecedentes de tabaquismo pasivo en relación a aquellos que no estuvieron expuestos al humo de tabaco en el hogar, con una duración media (DE) de 2 (0) días (p=0,042).

Características clínicas de acuerdo al momento de la pandemia

El modo de transmisión a través de contacto estrecho fue más frecuente entre los meses de enero y marzo del año 2021, observándose este tipo de transmisión en 15 (94%) de los casos (p=0,046).

La frecuencia de signos y síntomas fue similar, independientemente del momento en que se los examinó, a excepción de los vómitos que fueron

más frecuentes en la primera etapa de la pandemia (junio-Septiembre N= 9, 38% y octubre-Diciembre N=7, 21% en 2020 vs enero-Marzo N=0, 0% y abril-Mayo N=1, 3% en 2021; p=0,002).

Último signo en remitir de acuerdo a las características clínico epidemiológicas

El síntoma olfatorio (disgeusia, anosmia) fue el último en remitir principalmente en los adolescentes (N= 6, 60%) pero también en los escolares (N= 4, 40%). La fiebre (N= 6, 86%) y los síntomas gastrointestinales leves (N= 6, 67%) en los lactantes. No hubo diferencia significativa entre edades en los síntomas constitucionales, respiratorios leves ni síntomas del PIMS.

Los pacientes en los que la fiebre (N= 7, 100%), algún síntoma constitucional (N= 35, 95%), respiratorio leve (N= 23, 100%) u olfatorio (N= 10, 100%) fue el último signo en remitir tuvieron menos tasa de internación. Aquellos que tuvieron como último síntoma un síntoma PIMS tuvieron un 100% de internación (Sala común N=3, 50% y UTI N=3, 50%).

No se observó relación entre el último signo/síntoma en remitir y el sexo, el hecho de haber recibido tratamiento, haber tenido contacto estrecho, padecer algún tipo de patología crónica, ser prematuro ni ser sibilante recurrente.

Tipo de tratamiento recibido de acuerdo a características clínico epidemiológicas

La duración media (DE) de la necesidad de tratamiento analgésico fue de 10,5 (20,7) días en los pacientes adolescentes, a diferencia de los otros grupos etarios (p=0,013).

Las internaciones fueron más frecuentes en los pacientes que no tuvieron antecedente de contacto estrecho (N= 7, 58%), mientras que aquellos que no se internaron si lo tuvieron (N= 79, 85%) (p=0,0004). Tabla 2.

Los pacientes internados presentaron más frecuentemente diarrea (N=9, 75%; p=0,001), anorexia (N=6, 50%; p=0,03), PIMS (N=6, 55%; p=0,0001) y deshidratación (N=2, 19%; p=0,0001), mientras que la cefalea fue un síntoma mayormente referido en el ámbito ambulatorio (N= 50, 54%; p=0,0004).

Tabla 2. Internación según características clínico-epidemiológicas.

Factores de riesgo	Categoría	No (n=93)	Si (n=12)	p-valor
Contacto estrecho	No	15%	58%	0,0004
	Si	85%	42%	
Patología crónica	No	78%	100%	0,072
	Si	22%	0%	
Lactancia materna	Aceptable	18%	17%	0,927
	Adecuado	38%	33%	
	Nulo	44%	50%	
Síntomas /Signos	Fiebre	77%	67%	0,411
	Astenia	56%	58%	0,834
	Cefalea	54%	0%	0,0004
	Rinorrea	43%	25%	0,233
	Anorexia	35%	50%	0,03
	Odinofagia	40%	17%	0,119
	Mialgias	37%	25%	0,402
	Diarrea	28%	75%	0,001
	Tos	27%	17%	0,446
	Anosmia	28%	0%	0,035
	Disgeusia	20%	0%	0,084
	Vómitos	14%	33%	0,087
	Disnea	11%	17%	0,544
	PIMS	0%	55%	0,0001
	Deshidratación	0%	19%	0,0001

La duración media (DE) de internación en los pacientes adolescentes fue de 40 (0) días, a diferencia del resto de los grupos etarios (p=0,05). No hubo diferencias en cantidad de días de internación y el haber recibido lactancia materna, el tabaquismo pasivo ni el estado de Inmunización. Aquellos pacientes que no requirieron internación, no tuvieron coinfección microbiana

(N=93, 100% de pacientes), circunstancia que no se repitió en aquellos internados tanto en sala común (N=1, 14% con coinfección bacteriana) como en UTI (N=1, 25% coinfección viral y N=1, 25% coinfección bacteriana) (p<0,001). No se observó relación entre el hecho de requerir internación y el haber recibido tratamiento, tener alguna patología crónica, ser prematuro o sibilante recurrente (Tabla 3).

Tabla 3. Internación según factores de riesgo

Fact. Riesgo	Categoría	NO (n=93)	SALA COMUN (n=8)	UTI (n=4)	p valor
Tratamiento	No	9%	0%	0%	0,71
	Si	91%	100%	100%	
Coinfección	Coinf. bact.	0%	14%	25%	<0,001
	Coinf. viral	0%	0%	25%	
	Sin coinf.	100%	86%	50%	
Patol. crónica	Cardiovasc.	1%	0%	0%	0,74
	Neuromusc.	2%	0%	0%	
	Respiratoria	8%	0%	0%	
	Otra comorb.	11%	0%	0%	
	Sin comorb.	78%	100%	100%	
Prematurez	No	84%	100%	100%	0,31
	Si	16%	0%	0%	
Sibil. recurr.	No	97%	100%	100%	1
	Si	3%	0%	0%	

Discusión

La fisiopatogenia de la infección por COVID-19 en los seres humanos, fue comprendiéndose de manera progresiva y basándose en experiencias pasadas con otros microorganismos que se comportan de manera similar^{1,3}.

Numerosos estudios han sido realizados en todas las partes de mundo, con el objetivo de entender de manera más profunda la infección y sus consecuencias en el ser humano, para de esta forma arribar a un tratamiento específico con el objetivo de disminuir la elevada morbimortalidad.

Inicialmente, la mayoría de los estudios eran en pacientes adultos, pero con el correr de los meses fueron desarrollándose distintos trabajos de investigación específicos de la edad pediátrica. El presente trabajo tuvo como objetivo aportar en el conocimiento acerca de la afección clínica de esta infección en este grupo etario.

Características clínicas

Los niños infectados presentaron síntomas típicos de infecciones respiratorias agudas como la fiebre (76%), odinofagia (38%) y la tos (30%). Esto coincidió con lo observado en otros estudios^{3,7,23, 24,26}.

A diferencia de los adultos, los niños presentaron más frecuentemente síntomas no respiratorios, siendo la diarrea (34%) y los vómitos (17%). Esto adquiere su importancia, ya que se ha estudiado que existe transmisión del virus por materia fecal, por lo que este síntoma (de baja incidencia en adultos) podría predisponer a la diseminación de la enfermedad²⁸.

Se observó que los niños, a diferencia de los adultos, tuvieron menos síntomas severos, presentando en su gran mayoría síntomas leves. Esto coincide con lo desarrollado por otros autores^{7,23,24,26}. También coincide que el síntoma manifestado con más frecuencia fue la fiebre (76% de los casos).

Además, solo el 4% de los pacientes fueron ingresados a UTI y no se registraron fallecimientos. En contraste, en pacientes adultos hubo mayor porcentaje de internación y menor probabilidad de supervivencia, todo esto en estrecha relación con la presencia de comorbilidades (como la hipertensión arterial, enfermedad coronaria, diabetes e insuficiencia renal crónica)^{5,6}.

En los pacientes pediátricos, en este estudio, la presencia de comorbilidades fue muy baja.

Esto probablemente se relacione con la menor gravedad de la enfermedad, ya que la presencia de comorbilidades en niños se relaciona con un

mayor riesgo de COVID-19 severo y de mortalidad²⁹.

Si bien el porcentaje no fue alto (6%), es importante destacar que en los pacientes pediátricos se observó un síndrome inflamatorio multisistémico posterior a la infección por COVID, que comparte muchas características clínicas con enfermedades sistémicas como la Enfermedad de Kawasaki (EK) o el Síndrome de Activación Macrofágica (SAM), que no se observó en pacientes adultos. En este estudio, no se registró mortalidad por PIMS, y un bajo porcentaje requirió AVM y cuidados de UTI. Sin embargo, en múltiples estudios^{12,13,14} se observó un porcentaje no menor de incidencia de este síndrome, con sus implicancias en el aumento de la morbilidad en estos pacientes.

Factores de riesgo

El presente estudio buscó factores de riesgo/factores de protección que pudieran explicar el desarrollo más leve de la enfermedad en algunos pacientes pediátricos en relación a otros.

En la población adulta, se pudo determinar una relación entre la presencia de comorbilidades y la severidad de la enfermedad^{5, 6}, mientras que, en el presente estudio en pacientes pediátricos, esta relación no tuvo lugar. Sin embargo, en otros estudios de población pediátrica se ha observado cierta relación²⁹.

La mayoría de los pacientes pediátricos infectados con SARS CoV-2 formaron parte del grupo en el que se pudo identificar un contacto estrecho positivo (80%), y de estos, la mayoría fue familiar (76%). Esto nos permite conjeturar que, a pesar de que la carga viral recibida fuera igual a la de la población adulta, en los pacientes pediátricos pareciera haber algún otro factor protector que determine un desarrollo más leve de la enfermedad³⁰.

Tratamiento

En la actualidad, pocos ensayos clínicos de medicamentos experimentales para infección por COVID-19 incluyeron niños.

El tratamiento sintomático fue el utilizado en la mayor cantidad de los casos (antipiréticos 81% y analgésicos 51%). En un escaso porcentaje (10%) se utilizó corticoterapia, y el uso de Inmunoglobulina EV (8%) fue usado para casos severos. Esto coincide con lo observado por otros autores^{7, 24, 26, 27}.

Conclusión

La infección por COVID-19 en pacientes pediátricos tiene un curso clínico con síntomas leves y una baja incidencia de internación. Existieron diferencias en las manifestaciones clínicas según los grupos etarios, observándose en adolescentes principalmente síntomas constitucionales (cefalea, mialgias) y respiratorios (tos, disnea) a diferencia de los lactantes donde hubo más predominio de síntomas gastrointestinales (diarrea). No hubo diferencias en la evolución clínica en pacientes con comorbilidades crónicas en relación con aquellos sin las mismas. Tampoco hubo diferencias de importancia en las características clínico epidemiológicas en los distintos períodos de la pandemia. El riesgo de infección grave que requirió internación fue bajo, y fue producido principalmente por deshidratación o por el Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico (PIMS). Son necesarios estudios con mayor cantidad de pacientes para entender de manera más acabada las posibles implicancias de la infección por COVID-19 en niños.

Bibliografía

1. Baloch S, Baloch MA, Zheng T, Pei X. The Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *Tohoku J Exp Med.* 2020;250(4):271-278.
2. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol.* 2020; 215:108427.
3. Dhochak N, Singhal T, Kabra SK, Lodha R. Pathophysiology of COVID-19: Why Children Fare Better than Adults? *Indian J Pediatr.* 2020 ;87(7):537-546.
4. Rearte A, Baldani AEM, Barbeira PB et al. Características epidemiológicas de los primeros 116.974 casos de COVID-19 en Argentina, 2020. *Rev Argent Salud Pública.* 2020;12 Supl COVID-19: e5.
5. Ciceri F, Castagna A, Rovere-Querini P, De Cobelli F, Ruggeri A, Galli L, Conte C, De Lorenzo R, Poli A, Ambrosio A, Signorelli C, Bossi E, Fazio M, Tresoldi C, Colombo S, Monti G, Fominskiy E, Franchini S, Spessot M, Martinenghi C, Carlucci M, Beretta L, Scandroglio AM, Clementi M, Locatelli M, Tresoldi M, Scarpellini P, Martino G, Bosi E, Dagna L, Lazzarin A, Landoni G, Zangrillo A. Early predictors of clinical outcomes of COVID-19 outbreak in Milan, Italy. *Clin Immunol.* 2020; 217:108509.
6. Iaccarino G, Grassi G, Borghi C, Carugo S, Fallo F, Ferri C, Giannattasio C, Grassi D, Letizia C, Mancusi C, Minuz P, Perlini S, Pucci G, Rizzoni D, Salvetti M, Sarzani R, Sechi L, Veglio F, Volpe M, Muiesan ML; SARS-RAS Investigators. Gender differences in predictors of intensive care unit's admission among COVID-19 patients: The results of the SARS-RAS study of the Italian Society of Hypertension. *PLoS One.* 2020 6;15(10): e0237297.
7. Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, Ferrari ME, Pusiol A, Nocerino A, Vidal E, Cogo P. SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2020 ;179(7):1029-1046.
8. Actualización epidemiológica de COVID-19 en pediatría 03 de agosto 2020 – SE 32. Sociedad Argentina de Pediatría, Subcomisión de Epidemiología. 2020.
9. Russ C, Gentile A, Ensinck G et al. COVID-19 en Pediatría. Sociedad Argentina de Pediatría. 2020.
10. Zhou MY, Xie XL, Peng YG, Wu MJ, Deng XZ, Wu Y, Xiong LJ, Shang LH. From SARS to COVID-19: What we have learned about children infected with COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2020; 96:710-714.
11. Sun D, Li H, Lu XX, Xiao H, Ren J, Zhang FR, Liu ZS. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. *World J Pediatr.* 2020 ;16(3):251-259.
12. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, Ramnarayan P, Fraisse A, Miller O, Davies P, Kucera F, Brierley J, McDougall M, Carter M, Tremoulet A, Shimizu C, Herberg J, Burns JC, Lyall H, Levin M; PIMS-TS Study Group and EUCLIDS and PERFORM Consortia. Clinical Characteristics of 58 Children with a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020 21;324(3):259-269.
13. Jiang L, Tang K, Levin M, Irfan O, Morris SK, Wilson K, Klein JD, Bhutta ZA. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis.* 2020 Nov;20(11): e276-e288. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30651-4. Epub 2020.
14. Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, Caseris M, Basmaci R, Lachaume N, Bensaid P, Pichard S, Kouider H, Morelle G, Craiu I, Pondarre C,

- Deho A, Maroni A, Oualha M, Amoura Z, Haroche J, Chommeloux J, Bajolle F, Beyler C, Bonacorsi S, Carcelain G, Koné-Paut I, Bader-Meunier B, Faye A, Meinzer U, Galeotti C, Melki I. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. *Ann Rheum Dis.* 2020 Aug;79(8):999-1006. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217960. Epub 2020.
15. Ahmed M, Advani S, Moreira A, Zoretic S, Martinez J, Chorath K, Acosta S, Naqvi R, Burmeister-Morton F, Burmeister F, Tarriela A, Petershack M, Evans M, Hoang A, Rajasekaran K, Ahuja S, Moreira A. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EclinicalMedicine.* 2020; 26:100527.
16. Ministerio de Salud de la Nación Argentina [Internet]. Argentina. 2020. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/definicion-de-caso>
17. Argente, Horacio A. *Semiología Médica: fisiopatología, semiotecnia y propedéutica, enseñanza basada en el paciente.* 1° ed. 6° reimp. Buenos Aires: Médica Panamericana, 2011. ISBN 978-950-06-0072-9.
18. Organización Mundial de la Salud. 2020. Síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes con COVID-19: informe científico. 15 de mayo de 2020. Organización Mundial de la Salud. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332191>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO).
19. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica [Internet]. Argentina. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/anmat>.
20. Food and Drug Administration [Internet]. USA. Disponible en: <https://www.fda.gov/>.
21. Sánchez Sánchez E, García Marcos L. Actuación en el niño preescolar con sibilancias recurrentes. *Protoc diagn ter pediatr.* 2017; 1:265-271.
22. Tejero Marco A, Pérez Trullén A, Córdoba García R et al. La exposición al humo de tabaco en el hogar aumenta la frecuentación por patología respiratoria en la infancia. Año 2006. Zaragoza, España. *An Pediatr (Barc).* 2007;66(5):475-80).
23. Qing Cao, Yi-Ching Chen, et al. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. *Journal of the Formosan Medical Association.* 2020.
24. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, Tong S (2020) Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 Coronavirus disease in China. *Pediatrics.*:e20200702.
25. Ochani R, Asad A, Yasmin F, Shaikh S, Khalid H, Batra S, Sohail MR, Mahmood SF, Ochani R, Hussham Arshad M, Kumar A, Surani S. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez Med.* 2021 Mar 1;29(1):20-36. PMID: 33664170.
26. Cui X, Zhao Z, Zhang T, Guo W, Guo W, Zheng J, Zhang J, Dong C, Na R, Zheng L, Li W, Liu Z, Ma J, Wang J, He S, Xu Y, Si P, Shen Y, Cai C. A systematic review and meta-analysis of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Med Virol.* 2021 feb;93(2):1057-1069. doi: 10.1002/jmv.26398. Epub 2020 Sep 28. PMID: 32761898; PMCID: PMC7436402.
27. Yasuhara J, Kuno T, Takagi H, Sumitomo N. Clinical characteristics of COVID-19 in children: A systematic review. *Pediatr Pulmonol.* 2020 oct;55(10):2565-2575. doi: 10.1002/ppul.24991. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32725955.
28. Galanopoulos M, Gkeros F, Doukatas A, Karianakis G, Pontas C, Tsoukalas N, Viazis N, Liatsos C, Mantzaris GJ. COVID-19 pandemic: Pathophysiology and manifestations from the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol.* 2020 Aug 21;26(31):4579-4588. doi: 10.3748/wjg. v26.i31.4579. PMID: 32884218; PMCID: PMC7445869.
29. Tsankov BK, Allaire JM, Irvine MA, Lopez AA, Sauvé LJ, Vallance BA, Jacobson K. Severe COVID-19 Infection and Pediatric Comorbidities: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Infect Dis.* 2021 Feb; 103:246-256. doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.163. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33227520; PMCID: PMC7679116.
30. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020 Aug 25;324(8):782-793. doi: 10.1001/jama.2020.12839. PMID: 32648899.

