

Problema actual y perspectivas de la COVID-19 en pediatría

Current Problems and Outlook for COVID-19 in Pediatrics

José Antonio Díaz Colina^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-5703-1789>

Mirelys Díaz Colina² <https://orcid.org/0000-0003-0167-6312>

¹Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad de Ciencias Médicas Dr. Miguel Enríquez, Hospital Pediátrico Docente San Miguel del Padrón. La Habana, Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Policlínico Universitario Turcios Lima. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: josediazc@infoemd.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La COVID-19 es una enfermedad de alta transmisibilidad entre humanos y afecta a todas las edades. Los niños, mayoritariamente, tienen presentación asintomática, y evolución favorable. No obstante, pueden presentarse neumonías graves, distrés respiratorio agudo severo y fallo multiorgánico.

Objetivo: Aportar evidencias científicas sobre el comportamiento de la COVID-19 en edades pediátricas.

Métodos: Se hizo revisión sobre COVID-19 en las bases de datos Medline (PubMed), Science Direct y SciELO, con el buscador Google Académico. Se utilizaron las palabras coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2 y pediatría; en idioma español e inglés. Se utilizó, además, la literatura disponible en la Biblioteca Virtual de Salud de Infomed. El período de búsqueda fue de enero de 2020 a julio de 2021. Los artículos se seleccionaron por título, resumen, texto completo y tipo de fuente.

Conclusiones: La COVID-19 es un problema de salud con importante repercusión internacional. Su estudio debe hacerse de manera estratificada, debido a que su presentación, evolución y complicaciones varían de un individuo a otro, generando cambios en la mortalidad para cada grupo particular. Toda estrategia paliativa frente a la infección por SARCoV-2 debe encaminarse a elevar la educación sanitaria, modificar los factores de

riesgo para el desarrollo de la enfermedad en cada región, fortalecer la investigación médica que tribute a protección específica y definir correctamente las políticas de salud en materia de prevención y control. No hacerlo significa sobregirar los gastos públicos y generar más muertes prevenibles.

Palabras clave: SARS-CoV-2; COVID-19; pediatría; niño; complicaciones.

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 is a highly communicative disease among humans and affects all ages. Children mostly present asymptomatic and have favorable outcome. However, severe pneumonia, severe acute respiratory distress syndrome, and multiorgan failure can occur.

Objective: To provide scientific evidence on the behavior of COVID-19 in pediatric patients.

Methods: A review of COVID-19 was conducted in Medline (PubMed), Science Direct, and SciELO databases, using the Google Scholar search engine, using the keywords coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2, and pediatrics in Spanish and English. In addition, the literature available in Infomed Virtual Health Library was used. The search period was from January 2020 to July 2021. Articles were selected by title, abstract, full text, and source type.

Conclusions: COVID-19 is a health problem with significant international impact. Its study should be conducted in a stratified manner, as its presentation, progression, and complications vary from individual to individual, generating changes in mortality for each specific group. Any palliative strategy against SARS-CoV-2 infection should aim to increase health education, modify risk factors for the development of the disease in each region, strengthen medical research that contributes to specific protection, and properly define health policies for prevention and control. Failure to do so means over drafting public spending and generating more preventable deaths.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; pediatrics; child; complications.

Recibido: 22/12/2021

Aceptado: 09/12/2022

Introducción

La COVID-19 es una enfermedad infecciosa de alta transmisibilidad entre humanos que afecta todos los grupos de edad, producida por el SAR-CoV-2. Los niños, por lo general, tienen presentación asintomática y evolución favorable.^(1,2,3) No obstante, con relativa frecuencia se reportan cuadros leves con fiebre de corta duración y síntomas respiratorios sin broncoespasmo ^(4,5) y, en menor cuantía, neumonía grave, distrés respiratorio agudo severo y fallo multiorgánico.^(6,7,8)

La variabilidad clínica observada en la COVID-19, según la literatura, se relaciona con factores individuales y socioambientales.^(5,9) En el primer grupo se incluye el estado nutricional e inmunológico y las comorbilidades^(10,11) (poco frecuentes en pediatría); y en el segundo, los contaminantes (humo de tabaco y combustibles), la calidad de los servicios sociosanitarios, y la circulación de variantes más contagiosas que el virus primigenio.^(4,10,12,13)

En la actualidad, no hay datos concluyentes de predisposición a infección grave por COVID-19 en niños y adolescentes inmunodeprimidos y desnutridos como sucede con otras infecciones respiratorias de la niñez.^(3,4,5,6,7,8) Sin embargo, estos factores se describen en la edad adulta.⁽¹²⁾

Otro elemento relacionado con la presentación clínica de la COVID-19 y su gravedad es la exposición a humo de cigarro. Las primeras indagaciones de corte epidemiológico que relacionaron este hábito con la infección por SARS-CoV-2 en adultos no encontraron asociación. Sin embargo, una publicación reciente concluye que el humo de cigarro es un factor de riesgo potencial para la COVID-19 con presentación clínica grave.⁽¹³⁾

Esta relación, aunque pueda ser controversial para algunos, fue documentada con anterioridad a la circulación del SARS-CoV-2.⁽¹⁴⁾ Investigaciones precedentes a la aparición de la pandemia de COVID-19 documentan asociación entre el hábito de fumar y cuadros graves de otras enfermedades respiratorias, incluyendo las producidas por otros coronavirus, como la influenza, el Síndrome Respiratorio Severo Agudo (SARS-CoV) y el Síndrome Respiratorio del Oriente Medio (MERS-CoV).^(14,15,16,17)

Pese a estar descrita la asociación entre exposición a humo de cigarro y COVID-19, la literatura no ofrece datos que avalen la participación específica de este contaminante en el agravamiento de la infección por el SARS-CoV-2 en pediatría.

En Cuba, a pesar del proceso de educación sanitaria para lograr deshabituación tabáquica, este hábito sigue siendo un factor de riesgo de gran significación en la mortalidad general,

particularmente, en la producida por enfermedades respiratorias, cardiovasculares y el cáncer.^(12,18)

En la actualidad, el incremento en el número de contagios y el agravamiento de pacientes sin comorbilidades y factores de riesgo, en todos los grupos de edades que comprende la pediatría, expone un problema epidemiológico sin resolver, y para el que la comunidad científica no tiene una solución definitiva. Esto requiere actualizar periódicamente el recurso humano que atiende a los enfermos y sus contactos. El objetivo de este trabajo fue aportar evidencias científicas sobre el comportamiento de la COVID-19 en edades pediátricas.

Métodos

Se hizo una revisión sobre COVID-19 en las bases de datos Medline (Pubmed), Science Direct y SciELO, con el buscador Google Académico. Se utilizaron las palabras clave: Coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2, pediatría, recién nacidos, lactantes, niños y adolescentes; en idioma español e inglés. Se utilizó, además, la literatura disponible en la biblioteca virtual de salud de Infomed. El período de búsqueda fue de enero de 2020 a julio de 2021. Los artículos se seleccionaron por título, resumen, texto completo y tipo de fuente. Se escogieron 46 trabajos referentes al tema.

Desarrollo

Desde que se documentó la COVID-19 en niños, los artículos referentes al tema centran su atención en los mecanismos de transmisión, presentación clínica, evolución de la enfermedad y medidas para su prevención y control.⁽¹⁹⁾

En pediatría, las series que caracterizan la enfermedad continúan siendo escasas. Por lo general, tienen reducido número de casos y provienen de estudios individuales no contrastados, lo que limita la formulación de conclusiones exactas.^(4,5,7,8)

En Cuba, tampoco hay suficientes datos publicados en niños con COVID-19. El mayor número de artículos corresponde a series estudiadas de manera independiente, con escaso número de pacientes, y son de corte descriptivo.^{(1,3,20,21).}

Según la literatura nacional y extranjera, los niños parecen tener menor susceptibilidad para enfermar.^(22,23) Esta información es controversial, dado el incremento de casos pediátricos en la actual oleada de la pandemia en varias regiones del mundo.^(4,5,9,22)

Los científicos explican que la baja proporción de contagios en niños puede ser resultado de la menor expresión del receptor ACE2 en el epitelio nasal, la presencia de anticuerpos naturales, antes y durante la infección, que controlan la replicación del virus antes del desarrollo de la inmunidad adquirida, reacciones inmunológicas equilibradas y menor presencia de comorbilidades.^(23,24) Recientemente, se aboga por la teoría de la inmunosenescencia, que se refiere a la inmadurez y pobre funcionabilidad del sistema inmune de los pacientes en edad pediátrica, que contribuye a presentar una respuesta inespecífica, abierta y modulada ante la presencia del SARS-CoV-2, por lo que se ha denominado respuesta plástica.⁽²⁾

Pese a esta razonable explicación, el número de enfermos pediátricos por COVID-19 en el mundo,^(5,25) y también en Cuba,^(1,2,3) se incrementa de forma progresiva con el transcurso de la pandemia.

Según datos publicados, un 13,7 % del total de enfermos contabilizados en el país corresponde a niños y adolescentes,^(2,22) cifra muy superior a la que reporta la literatura internacional como promedio (2 %),⁽²⁶⁾ y a la que documenta la Academia Estadounidense de Pediatría y la Asociación de Hospitales para Niños en Estados Unidos (9 %).⁽²⁷⁾

La participación de niños en el actual rebrote en Cuba alcanza todas las edades, con ligero predominio en el subgrupo de 15 a 18 años de edad y en varones;^(21,22) superioridad que se reduce de manera progresiva según avanza la pandemia. En la edad adulta, las cifras según sexo tienen poca diferencia.^(12,18)

Al presente, el mayor número de casos que reporta la literatura corresponde a la presentación asintomática.^(2,3,21,22) Sin embargo, en los últimos meses de la pandemia, en Cuba se observa un incremento en la presentación sintomática de la vía respiratoria y neumonía.^(2,6,22) Similar comportamiento se describe en dos trabajos latinoamericanos realizados en Perú y República Dominicana.^(4,5)

El estudio peruano⁽⁴⁾ advierte la circulación de nuevas variantes en su demarcación y Latinoamérica y comenta sobre la mayor agresividad de la denominada “segunda ola” y su incierto desenlace, debido a la escasez de información generada por las autoridades.

También, se refiere al incumplimiento de los protocolos de bioseguridad a nivel familiar, (inadecuado lavado de manos, actividades recreativas fuera del domicilio, falta de

distanciamiento social durante el juego y sobreexposición comunitaria) como causa del incremento en el número de casos pediátricos en la actual etapa de la pandemia, causalidad que también ha sido notificada en Cuba.⁽²¹⁾

El artículo dominicano describe incremento en el número de pacientes pediátricos, con picos en semanas estadísticas sin causa precisa, y especula sobre la aparición de múltiples oleadas debido a casos secundarios y terciarios.⁽⁵⁾

España, también, notifica mayor participación de niños y jóvenes, y de síntomas respiratorios como presentación de la COVID-19 después de la desescalada de las medidas de restricción y la recuperación de las actividades sociales.⁽²⁵⁾

Al presente, las series que caracterizan la COVID-19 documentan que los niños con la enfermedad son mayoritariamente asintomáticos o sintomáticos leves, y que pueden ser una fuente importante de transmisión del virus, con una tasa de infección entre sus contactos de 7,4 % en menores de 10 años, similar a la media de la población adulta con un 7,9 %;^(5,18,20,26) transmisión que se consigue a través del contacto con secreciones respiratorias y contenido fecal; sobre todo, en casos que tienen secreción nasal y diarrea.^(10,12,28)

Según la literatura, los niños pueden tener altas cargas virales en las secreciones respiratorias,⁽¹⁰⁾ y excretar viriones que pueden permanecer activos por tiempo prolongado (hasta un mes), aún después del control de los síntomas respiratorios.⁽²⁸⁾ Información que debe considerarse durante el manejo de los casos en régimen de hospitalización, principalmente, en aquellos que tienen diarrea o secreción nasal en su presentación clínica. Hoy se sabe que entre un 50 y el 60 % de los niños y adolescentes infectados con COVID-19 son asintomáticos,^(5,20,21) y solo un pequeño porcentaje de ellos evoluciona a formas graves de la enfermedad.^(5,6,7,8,29)

Los síntomas comunes de infección con COVID-19 en niños y adolescentes incluyen: Fiebre, tos seca, cefalea, fatiga, diarrea y vómito^(1,2,4,5,28) y, en menor cuantía, astenia, artromialgias, anosmia, ageusia y lesiones de la piel.^(1,12,21,30) Esta última manifestación se relaciona, mayoritariamente, con fenómenos microtrombóticos que tienen lugar en la fase tardía de la enfermedad; pero ha sido poco descrita en niños y adolescentes cubanos.

Según estadísticas no publicadas del Ministerio de Salud Pública de Cuba y artículos revisados,^(1,3,22) menos de un 2 % de los niños cubanos enfermos con COVID-19 evoluciona a neumonía grave y síntomas cardiovasculares con efecto en el corazón, como reportan series en otras áreas geográficas.^(7,8,27) No obstante, hay trabajos nacionales que describen

afectación cardíaca y cuadros graves de infección respiratoria baja con daño orgánico en niños.^(20,29)

Recientemente, un trabajo, realizado en la provincia de Villa Clara con 36 niños convalecientes a infección por SARCoV-2, documentó la presencia de secuelas cardiovasculares en un 13,8 % de los contagios (3 casos con miocarditis y 2 con pericarditis),⁽²⁰⁾ hallazgo que concuerda con el reporte internacional,⁽²⁷⁾ y demuestra la necesidad de seguimiento después del alta hospitalaria.

La literatura actual describe, también, episodios de apnea (en recién nacidos), convulsiones, síndrome de distrés respiratorio agudo severo, shock y fallo multiorgánico (a consecuencia del síndrome inflamatorio multisistémico).^(6,8,26,29,31) Complicaciones que no guardan relación con enfermedad previa y factores de riesgo como se reporta en adultos.^(12,18,32)

Los niños con presentaciones graves de COVID-19 suelen deteriorarse con rapidez, y evolucionan a cuadros con disnea, hiposaturación generalizada e infiltrados respiratorios bilaterales que hacen necesario la hospitalización en cuidados intensivos; sobre todo, aquellos con condiciones ambientales y de salud.^(5,26,29,31)

Las alteraciones analíticas habituales de la enfermedad encierran linfopenia variable, niveles altos de dímero D, ferritina sérica, urea, creatinina, enzimas hepáticas, lactato deshidrogenasa y alteraciones pleuropulmonares.^(19,21,25) Estas modificaciones, particularmente, el incremento en el conteo de leucocitos/linfocitos en sangre y en las transaminasas, se está utilizando para predecir complicaciones.⁽²⁵⁾

Con relación a la evolución de la enfermedad y la mortalidad asociada, la literatura reporta variabilidad respecto a la edad y la presencia de enfermedades preexistentes y coinfecciones.^(12,18,33) Pese a ello, el mayor porcentaje de cuadros graves en pediatría corresponde a pacientes sanos.^(5,26,31)

En adultos, la mortalidad oscila alrededor de un 5 %, con variaciones entre países y grupos de edades, pudiendo alcanzar un 14,8 % en pacientes de 80 años y más.^(17,33,34) En adultos jóvenes y niños, su valor es menor (0,2-1,2 %), con predominio en escolares y adolescentes,^(5,34) cifra que debe ser aceptada con cautela debido al escaso número de autopsias practicadas a niños con formas graves de la enfermedad y de la que tampoco hay reportes en Cuba.

Un aspecto importante que se ha relacionado con la evolución de la COVID-19 en niños es el uso de la lactancia materna.^(31,32) Esta controvertida decisión resulta de la identificación del virus en la secreción láctea y la posibilidad de su transmisión durante el acto.^(24,35)

Estudios recientes reportan que los neonatos y lactantes sustentados con leche materna desarrollan síntomas leves y transitorios de la enfermedad y se recuperan de la infección en menor tiempo que los que no reciben este beneficio.^(31,35)

Basados en los resultados científicos del momento, la Organización Mundial de la Salud y la *Academy of Breastfeeding Medicine* recomiendan mantener la lactancia materna en la alimentación de los recién nacidos y lactantes, tanto para casos de madres con infección confirmada como probable, siempre y cuando se mantengan medidas para la prevención de la infección por microorganismos transmitidos por gotas y por contacto.^(36,37)

A criterio de los autores, la disposición final sobre el tipo de alimentación a utilizar debe construirse en base a las evidencias científicas del momento y la condición de salud de la madre y su producto. La decisión debe considerar el papel protector, estimulante y de sustento que ofrece la leche humana para los niños durante la primera infancia, su capacidad para prevenir enfermedades en la adultez, sobre todo, la mejor tolerancia digestiva y el sosiego que produce frente a los síntomas agudos de la enfermedad.

Al mismo tiempo y como eje paralelo a nivel institucional para hacer segura la lactación, se deben garantizar las medidas de protección a las madres que han optado por esta práctica (ofrecer productos para aseo de las manos y mascarillas faciales). No hacerlo, puede significar un riesgo sobreañadido para la transmisión de la enfermedad al interior de los servicios materno-infantiles, dado el reporte de recién nacidos en la literatura.⁽³¹⁾

La coinfección es un factor que recientemente se relacionó con la supervivencia de los enfermos de COVID-19.⁽³³⁾ En niños se conoce poco al respecto, pero hay reportes en trabajos con adultos en España, China y Estados Unidos.^(33,38,39)

Un estudio microbiológico forense realizado en España documentó la presencia de coinfección en adultos fallecidos por COVID-19, y se suma al caudal de evidencias sobre la posibilidad de que estas infecciones se relacionen con la mortalidad de los enfermos por COVID-19.⁽³³⁾

El informe necrológico español detalla alteraciones orgánicas que pudieron ser subestimadas en la exploración clínica de los enfermos y corrobora la afectación que la enfermedad produce en órganos vitales como el corazón, el cerebro, los riñones y los pulmones.⁽³³⁾

En China, una serie que evaluó el comportamiento de la enfermedad en adultos sobrevivientes y fallecidos documentó la presencia de coinfección viral en COVID-19 en

un 50 % de los casos.⁽⁴⁰⁾ Similar resultado publicó un trabajo estadounidense realizado en 2020, con 5 mil 700 pacientes adultos infectados.⁽³⁹⁾

En pediatría, la presencia de coinfección en enfermos con COVID-19 se desconoce. A la fecha, no hay evidencias de su seguimiento en Cuba, y tampoco está documentada su existencia en series en adultos, lo que imposibilita tener una valoración de su relación con la mortalidad de los casos en el país.

Según la literatura la presentación habitual de coinfección en adultos sobrevivientes y fallecidos por COVID-19 es la bacteriemia por *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella sp.* y *Chlamydophila pneumoniae*.^(33,41)

También, se ha reportado sobreinfección por *Aspergillus*,⁽⁴²⁾ y otros coronavirus, metapneumovirus y virus influenza.^(42,43,44,45,46) Estos datos destacan la importancia de mantener la sospecha de coinfección en pacientes con formas graves de COVID-19; sobre todo, en aquellos que no responden al tratamiento específico y se deterioran con rapidez.

Queda claro que, para recuperar el mayor número de pacientes con formas graves, a cualquier edad, se debe emplear el método clínico de investigación y llevar a discusión colectiva todos los casos. El grupo de expertos para la discusión debe incluir pediatras/internistas y especialistas del área de la infectología y, en presentaciones graves, expertos en medicina intensiva.

El cumplimiento de esta recomendación pudiera mejorar las oportunidades diagnósticas y terapéuticas y reducir las consecuencias generadas tanto por la enfermedad como por los medicamentos utilizados para su control. De ahí que sea necesario rediseñar los protocolos de actuación, mejorar las medidas de prevención y control, perfilar la actuación profesional (evitando el uso innecesario de antibióticos y antivirales en el manejo de los casos) y estimular la investigación científica.

El cumplimiento de estas líneas de trabajo exige un posicionamiento entre la Atención Primaria de Salud y los servicios hospitalarios, en función de atender y dar seguimiento a los enfermos y convalecientes y lograr el control definitivo de la pandemia.

A juicio del equipo de investigación, las perspectivas futuras deben centrarse en tres aspectos fundamentales: lograr el control de la enfermedad a través de la inmunización masiva de la población; limitar el uso de antivirales y antibióticos, evitando futuras resistencias, y rediseñar los sistemas de salud a partir de las enseñanzas generadas por la pandemia.

El mayor reto en lograr la cobertura inmunitaria masiva es obtener consciencia ciudadana sobre la necesidad de aplicar la vacunación y producir suficientes dosis para alcanzar a todos. Desgraciadamente, este anhelo tiene contratiempos, debido a que no hay suficientes vacunas certificadas por los Centros para la Prevención y Control de Enfermedades (*Centers for Disease Control and Prevention*, CDC), y las ya producidas pertenecen mayoritariamente a países desarrollados de Europa y Estados Unidos. Por suerte, Cuba tiene su propia vacuna y la utiliza a un ritmo vertiginoso para lograr el control de la enfermedad en todas las provincias del país.

Para contener futuras resistencias por uso de antibióticos y antivirales empleados en el manejo de la COVID-19, debe utilizarse como referente la experiencia acumulada a nivel internacional con el manejo de casos clínicos (sospechosos, asintomáticos y sintomáticos), que, a día de hoy, se encuentra disponible y, también, estimular la investigación científica, sobre todo, la destinada a contrastar estudios de supervivencia en enfermos de COVID-19 con relación al uso o no de antibióticos y antivirales.

De igual manera, se debe aprovechar la experiencia de los sistemas de salud para reorganizar la atención hospitalaria, dando preferencia a los modelos de descentralización compartida, principalmente, aquellos que tuvieron mejor adaptación a la demanda de ingresos generados en tiempo récord por la pandemia.

Comprender estos aspectos y acercarse a su cumplimiento debe ser, al día de hoy, una prioridad individual y colectiva. No hacerlo implicaría más deterioro social y pérdidas humanas y materiales, y sumar más tristeza y dolor a los pueblos y su gente.

Conclusiones

La COVID-19 es un problema de salud con importante repercusión internacional. Su estudio debe hacerse de manera estratificada, debido a que su presentación, evolución y complicaciones varían de un individuo a otro, generando cambios en la mortalidad para cada grupo particular. Toda estrategia paliativa frente a la infección por SARCoV-2 debe encaminarse a elevar la educación sanitaria, modificar los factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad en cada región, fortalecer la investigación médica que tribute a protección específica y definir correctamente las políticas de salud en materia de prevención y control. No hacerlo significa sobregirar los gastos públicos y generar más muertes prevenibles.

Aporte científico

El artículo ofrece actualidad científica sobre las características de la COVID-19, su presentación clínica, evolución y complicaciones en pediatría. Igualmente recoge el criterio de autores sobre las pautas de manejo con relación al uso de la lactancia y los antibióticos en niños enfermos. Información que resulta necesaria, dado el incremento en el número de casos y complicaciones en casi todos los grupos de edad que comprende la pediatría; y que puede ser útil para actualizar el recurso humano que presta servicios a niños y adolescentes con COVID-19 en consultorios, centros de aislamiento y hospitales del país.

Agradecimiento

A Árlis Estupiñán Alonso, Técnico en Gestión de la Información del Hospital Pediátrico San Miguel del Padrón, por su contribución en el descargo de artículos.

Referencias bibliográficas

1. Cabrera Solís L, Zamora Torres A, Guerreiro Núñez MC, Alvariño Calderón D, Suárez Gómez M, Bello Arcia J, *et al.* Caracterización clínico-epidemiológica de 77 niños y adolescentes infectados por el coronavirus SARS-CoV-2. Revista Cubana de Pediatría. 2020 [acceso 25/08/2021];93(1):e1282. Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1282/765>
2. Sánchez Estrada T, González Ramos JO, Manso Martín R, Cruz Pérez NR, Yanes Macías JC, Crespo García A. Caracterización clínico-epidemiológica de pacientes en edad pediátrica ingresados en centros de aislamiento de Cienfuegos. Revista Cubana de Pediatría. 2021 [acceso 25/12/2021];93(2):e1529. Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1529/793>
3. López González L del R, Noda Albelo AL, Castro Pacheco BL, Causa Palma ND, Cabrera Solís L, Hernández Hernández JM. Caracterización clínico epidemiológica de 183 niños cubanos con infección por SARS-CoV-2. Revista Cubana de Pediatría. 2020 [acceso 12/10/2020];92(Suppl COVID):e1256. Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1256/368>
4. Oblitas Gonzales A, Herrera Ortiz JU, Hernández Williams R, Asenjo Alarcón JA, Sánchez Delgado A. Caracterización de niños diagnosticados con COVID-19 en una

- provincia de la sierra norte del Perú. Revista Cubana de Pediatría. 2021 [acceso 25/12/2021];93(3):e1480. Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1480/807>
5. Herrera Morban DA, Colomé Hidalgo ME, Méndez Jorge M, Pérez Antonio E. Características clínicas y epidemiológicas de la COVID-19 en pediatría en República Dominicana. Revista Cubana de Pediatría. 2020 [acceso 25/12/2021];92(3):e1319. Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1319/768>
6. Broche del Pino L, Granados Campos L, Pérez Leal L, López Rodríguez VM. Neumonía por SARS CoV-2 en lactante de cinco meses. Revista Cubana de Pediatría. 2020 [acceso 12/10/2020];92(Suppl COVID):e1172. Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1172/550>
7. De Biasi RL, Song X, Delaney M, Bell M, Smith K, Pershad J, *et al.* Severe COVID-19 in children and young adults in the Washington, D. C.: Metropolitan Region. J Pediatr. 2020 [acceso 25/11/2021];(20):30581-3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32405091>
8. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. Lancet. 2020;395(10237):1607-8. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1)
9. Bellmunt JM, Caylá JA, Millet JP. Estudio de contactos en infectados por SARS-CoV-2. El papel fundamental de la Atención Primaria de la Salud Pública. Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria. 2020;46(1):55-64. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2020.06.001>
10. Yonker LM, Neilan AM, Bartsch Y, Patel AB, Regan J, Arya P, *et al.* Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Clinical Presentation, Infectivity, and Immune Responses. J Pediatr. 2020;227:52e5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.08.037>
11. Aquino-Canchari CR, Quispe-Arrieta RC, Villanueva-Zúñiga LM. COVID-19 en pacientes oncológicos pediátricos. Revista Cubana de Pediatría. 2020;92(Suppl especial):e1191. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312020000500013&lng=es&nrm=iso
12. Góngora Gómez O, Gámez Leyva LR. Manifestaciones extrapulmonares de la infección por el nuevo Coronavirus SARS-CoV-2. Rev haban cienc méd. 2020 [acceso

- 25/08/2021];19(Suppl.):e3378. Disponible en:
<http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3378>
13. Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis.* 2020;20:18:20. DOI: <https://doi.org/10.18332/tid/119324>
14. Mertz D, Kim TH, Johnstone J, Lam PP, Science M, Kuster SP, *et al.* Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2013;347:f5061. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.f5061>
15. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, Chan KS, Hung IF, Poon LL, *et al.* Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet.* 2003;361(9371):1767-72. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)13412-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)13412-5)
16. Alraddadi BM, Watson JT, Almarashi A, Abedi GR, Turkistani A, Sadran M, *et al.* Risk factors for primary Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus illness in humans, Saudi Arabia, 2014. *Emerg Infect Dis.* 2016;22:49-55. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2201.151340>
17. Badawi A, Ryoo SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2016;49:129-33. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.06.015>
18. Plasencia-Urizarri TM, Aguilera-Rodríguez R, Almaguer-Mederos LE. Comorbilidades y gravedad clínica de la COVID-19: revisión sistemática y meta-análisis. *Rev haban cienc méd.* 2020 [acceso 25/08/2021];19(Supl.):e3389. Disponible en:
<http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3389>
19. Acosta Torres J, Pérez Cutiño M, Rodríguez Prieto M, Morales González A. COVID-19 en pediatría: aspectos clínicos, epidemiológicos, inmunopatogenia, diagnóstico y tratamiento. *Rev Cubana Pediatría.* 2020 [acceso 12/06/2020];92 (supl. esp COVID-19):e1152. Disponible en:
<http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1152/547>
20. Ley Vega, L, Pérez Marrero FE, López González LR, Noa Machado MD, Sotorre Igualada JA, Alfonso Chang Y. Aspectos clínicos, epidemiológicos y cardiovasculares en niños convalecientes por COVID 19 en Villa Clara, Cuba. *Rev Cubana de Pediatría.* 2020 [acceso 25/12/2021];92(3):e1335. Disponible en:
<http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1335>

21. Díaz Colina JD, Interian Morales. MT, López Hernández IC, Yanes Morales CD, Peregrín Baquero D. Aspectos clínico-epidemiológicos en 36 niños cubanos con COVID-19. Revista Cubana de Pediatría. 2020 [acceso 25/12/2021];92(Supl. especial):e1261 Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1261>
22. Orbea López M. Una mirada demográfica a la población infantil afectada por la COVID-19 en Cuba. Revista Cubana de Pediatría. 2021 [acceso 25/12/2021];93(1):e1222. Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1222>
23. Fonte Galindo L. COVID-19 ¿por qué los niños son menos susceptibles? Revista Cubana de Pediatría. 2020 [acceso 30/08/2020];92(Suppl COVID):e1260. Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1260>
24. Acosta Torres J, Acosta Batista B, Pérez Cutiño M, Rodríguez Prieto M. Infección por el virus SARS-CoV-2 y sus consecuencias en embarazadas y recién nacidos. Revista Cubana de Pediatría. 2020 [acceso 25/12/2021];92(Suppl especial):e1189. Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1189>
25. Albañil Ballesteros MR. Pediatría y COVID-19. Rev Pediatr Aten Primaria. 2020 [acceso 25/12/2021];22(86):125-8. Disponible en: <https://pap.es/articulo/13068/pediatria-y-covid-19>
26. Calvo C, Tagarro A, Otheo E, Epalza C. Actualización de la situación epidemiológica de la infección por SARS-CoV-2 en España. Comentarios a las recomendaciones de manejo de la infección en pediatría. An Pediatr. 2020;92(4):239-40 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.03.001>
27. Clinica Mayo. Estados Unidos. Coronavirus in babies and children. 2020 [acceso 30/08/2020]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/coronavirus/in-depth/coronavirus-in-babies-and-children/art-20484405>
28. Mena Miranda VR. Relación entre el SARS-CoV-2, la microbiota intestinal y la presencia de síntomas digestivos. Revista Cubana de Pediatría. 2021 [acceso 25/12/2021];93(2):e1330. Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1330>
29. Noda Albelo AL, López González L del R, Castro Pacheco BL, Kourí Cardellá V, Hernández Hernández JM, Cañete Villafranca R, *et al.* Anemia microangiopática y síndrome inflamatorio multisistémico asociado con COVID-19 en paciente pediátrico cubano. Revista Cubana de Pediatría. 2020 [acceso 12/10/2020];92 (Suppl COVID). Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1253>

30. Morey-Olivé M, Espiau M, Mercadal-Hally M, Lera-Carballo E, García-Patos V. Manifestaciones cutáneas en contexto del brote actual de enfermedad por coronavirus 2019. *An Pediatr (Barc)*. 2020;92(6). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.04.013>
31. González Brabin A, Iglesias-Bouzas MI, Nieto Moros M, Martínez de Azagra-Garde A, García-Salido A. Apnea neonatal como manifestación inicial de infección por SARS-CoV-2. *An Pediatr (Barc)*. 2020 [acceso 01/09/2020];93(3):215-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.05.008>
32. Driggin E, Madhavan M, Bikdeli B. Consideraciones cardiovasculares durante la pandemia COVID-19. El impacto CV de COVID-19, sus posibles consecuencias en pacientes con ECV establecida. *J Am Coll Cardiol*. 2020 [acceso 30/08/2020];75(18):2352-71. Disponible en: <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenido=96391>
33. Fernández-Rodríguez A, Casas I, Culebras E, Morilla E, Cohen MC, Alberola J. COVID-19, y estudios microbiológicos post mortem. *Rev Esp Med Legal*. 2020 [acceso 01/07/2020];46(3):127-38. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.reml.2020.02.007>
34. Korean Society of Infectious Diseases, Korean Society of Pediatric Infectious Diseases, Korean Society of Epidemiology, Korean Society for Antimicrobial Therapy, Korean Society for Healthcare-associated Infection Control and Prevention, Korea Centers for Disease Control and Prevention. Report on the Epidemiological Features of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in the Republic of Korea from January 19 to March 2, 2020. *J Korean Med Sci*. 2020 [acceso 25/08/2020];35(10):e112. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7073313/pdf/jkms-35-e112.pdf>
35. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, *et al*. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395(10223):514-23. DOI: [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)
36. Ministerio de Salud y Protección Social. Lineamientos provisionales para la atención en salud de las gestantes, recién nacidos y para la lactancia materna, en el contexto de la pandemia de COVID-19 en Colombia. Report No.: ASIF 13-2. Bogotá, Colombia: Ministerio de Salud y Protección Social; 2020 [acceso 08/06/2020]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Ministerio/Institucional/Procesos%20y%20procedimientos/GIPS14.pdf>
37. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), Sociedad Española de Neonatología (SENEO), Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica

- del Dolor (SEDAR), Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH), Sociedad Española de Enfermería Neonatal (SEEN), Asociación Española de Matronas (AEM), *et al.* Manejo de la mujer embarazada y el recién nacido con COVID-19. Ministerio de Sanidad del Gobierno de España; 2020 [acceso 17/06/2020]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Documento_manejo_embarazo_recien_nacido.pdf
38. Lin D, Liu L, Zhang M, Hu Y, Yang Q, Guo J, *et al.* Co-infections of SARS-CoV-2 with multiple common respiratory pathogens in infected patients. *Sci China Life Sci.* 2020 [acceso 25/08/2021];63:606-9. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11427-020-1668-5>
39. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, *et al.* Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 Patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA.* 2020. DOI: <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
40. Zhou P, Liu Z, Chen Y, Xiao Y, Huang X, Fan XG. Bacterial and fungal infections in COVID-19 patients: A matter of concern. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020;41(9):1124-5. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1017/ice.2020.156>
41. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, *et al.* Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis.* 2020;71(9). Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa530>
42. Koehler P, Cornely OA, Bottiger BW, Dusse F, Eichenauer DA, Fuchs F, *et al.* COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses.* 2020;63(6):528-34. DOI: <https://dx.doi.org/10.1111/myc.13096>
43. Chaung J, Chan D, Pada S, Tambyah PA. Coinfection with COVID-19 and coronavirus HKU1 - The critical need for repeat testing if clinically indicated. *J Med Virol.* 2020;92(10):1785-6. DOI: <https://dx.doi.org/10.1002/jmv.25890>
44. Touzard-Romo F, Tapé C, Lonks JR. Co-infection with SARS-CoV-2 and human metapneumovirus. *RI Med J* (2013). 2020;103:75-6. Disponible en: <http://rimed.org/rimedicaljournal/2020/03/2020-03-75-touzard-romo.pdf>
45. Wu X, Cai Y, Huang X, Yu X, Zhao L, Wang F, *et al.* Co-infection with SARS-CoV-2 and influenza A virus in patient with pneumonia, China. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(6):1324-6. DOI: <https://dx.doi.org/10.3201/eid2606.200299>

46. Khodamoradi Z, Moghadami M, Lotfi M. Co-infection of corona-virus disease 2019 and influenza A: A report from Iran. Arch Iran Med. 2020 [acceso 25/08/2021];23:239-43. Disponible en: <http://www.aimjournal.ir/PDF/aim-23-239.pdf>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.