

Tratamiento a pacientes en edades pediátricas con COVID-19

Autores:

Yunior Meriño Pompa^{1*}, <https://orcid.org/0000-0002-2631-8274>

Sulanys Yainet Naranjo Vázquez¹, <https://orcid.org/0000-0003-0966-8712>

Arnaldo Mazo Torres¹; <https://orcid.org/0009-0009-0829-2240>

¹Universidad De Ciencias Médica. Manzanillo. Facultad de Ciencias Médicas de Manzanillo. Granma. Cuba.

Autor de correspondencia: yuniormp9911@nauta.cu

Resumen

Introducción: Desde diciembre de 2019, se han identificado miles de casos de insuficiencia respiratoria aguda a causa del SARS-CoV-2. El 11 de marzo, la Organización Mundial de la Salud define a esta infección como pandemia. Los niños infectados por SARS-CoV-2 parecen sufrir formas leves de la enfermedad. Aun así, se ha observado que un porcentaje ingresa en las unidades de terapia intensiva y requiere asistencia ventilatoria mecánica y abordajes específicos para su edad.

Objetivos: Describir el tratamiento en edades pediátricas con SARS-CoV-2 (COVID19).

Métodos: Se realizó una revisión bibliográfica actualizada, con relación al tema, en el periodo comprendido de agosto del 2020 a marzo del 2021. Se utilizaron artículos científicos en inglés y español, disponibles en bases de datos como: PubMed, Scopus, Medline, SciELO, y en el motor de búsqueda Google Académico.

Desarrollo: Los niños infectados por SARS-CoV-2 parecen sufrir formas leves de la enfermedad. Las razones del COVID-19 leve en niños siguen siendo difíciles de explicar y existen múltiples hipótesis. Una posible explicación es que los niños tienen una respuesta cualitativamente diferente frente al SARS-CoV-2 que los adultos.

Conclusiones: Dado el desconocimiento de nuestro sistema inmunitario, en particular la respuesta pediátrica y la falta de vacunas contra este virus, la mejor manera de reducir, al mínimo, la pérdida de vidas y los casos graves que requieren cuidados intensivos es intentar proteger a grupos de individuos vulnerables y ralentizar la propagación del virus.

Palabras Clave COVID-19; Pediatría; Virus; Sistema Inmune; Tratamientos.

Introducción

Desde diciembre de 2019, se han identificado miles de casos de insuficiencia respiratoria aguda a causa del SARS-CoV-2. Esta infección comienza en Wuhan, provincia de China y rápidamente se extiende a lo largo de ese país y, luego, al mundo. ^(1, 2) El 11 de marzo, la Organización Mundial de la Salud define a esta infección como pandemia. ^(3, 4) El abordaje de las enfermedades respiratorias en pediatría representa aproximadamente el 60% de los tratamientos en nuestras instituciones sanitarias. ⁽⁵⁾

El 20 de enero de 2020 se confirmó el primer caso de SARS-CoV-2 en pediatría, en Shenzhen (China); el 10 de febrero se confirmaron 398 casos. ⁽⁶⁾ Las primeras publicaciones describen que el 4% de los casos confirmados virológicamente tenía infección asintomática. Entre los niños con síntomas, el 5% presentó disnea y el 0,6%, progresión a síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) o disfunción de múltiples órganos. Se concluyó que los niños eran susceptibles al COVID-19 como los adultos, pero las presentaciones clínicas y los resultados eran más favorables en los niños. ^(7, 8) Particularmente, hubo casos de infección simultánea por otros virus estacionales que afectan el tracto respiratorio bajo: *Mycoplasma pneumoniae*, virus sincicial respiratorio (VSR), influenza A y B. ^(9, 10)

Las características clínicas son variadas, puede cursar sin síntomas, como en la mayoría de los niños, pero también puede llegar a desencadenarse un SDRA, y algunos síntomas comunes son: fiebre, tos, odinofagia, fatiga, cefalea, mialgia, disnea y conjuntivitis. ^(11, 12)

Existen guías que tiene como objetivo generar recomendaciones para el manejo de pacientes pediátricos con insuficiencia respiratoria aguda y sospecha o confirmación de COVID-19. Se redactó sobre la base de las publicaciones internacionales en el ámbito de los cuidados intensivos pediátricos, neonatales y de adultos. ⁽¹³⁾

En los momentos actuales el SARS-CoV-2, microorganismo que ocasiona la pandemia que sufre la humanidad, no es aun completamente conocido para los profesionales de la salud, por su gran parecido a los virus que hicieron su aparición en Asia y el Medio Oriente en los años 2002-2003 y 2012, se tuvo en consideración el comportamiento epidemiológico y su asociación clínica para poder tener un modelo de actuación contra este flagelo, por lo que los científicos al estudiar su genoma, aún no bien determinado, encontraron similitud en 90 % aproximadamente a estos virus (SARS y MERS). ^(14, 15)

En marzo del 2020 en el mundo están confirmados más de 4 308 809 personas y de ellos han fallecidos más de 296 680, para una letalidad de 6,88 %. En Cuba, se han confirmado más de 1840 casos con 79 fallecidos, para una letalidad de 4,29 %. Hasta la fecha, 189 niños se han infectado con el SARS-CoV-2, sin tener que lamentar fallecidos. Esta pandemia está propiciando el deceso de miles de personas, la interrupción del desarrollo económico y el abandono escolar, entre otros, que tiene como efecto en algunos países el colapso de los hospitales, la incapacidad de las unidades de atención a los pacientes graves y el contagio del personal de salud. ⁽¹⁶⁾

Los niños, que siempre han sido una población con características especiales por la composición de su sistema inmunológico en la primera etapa de la vida y con un metabolismo acelerado por su crecimiento y maduración tisular, en esta ocasión, no ha sido la población más vulnerable; no obstante, en Cuba, la vigilancia epidemiológica estricta y las estrategias tomadas por el Sistema Nacional de Salud, ha permitido identificar y realizar un análisis clínico-epidemiológico en esta población; por estas razones y por la pobre o escasa información que existe de la COVID-19 en los niños. Por estos motivos se realizó esta investigación con el objetivo de describir tratamiento en edades pediátricas con SARS-CoV-2 (COVID19).

Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica actualizada, con relación al tema, para ello se revisaron un total de 49 referencias bibliográficas de las cuales se emplearon el uso de 29 referencias para la elaboración del artículo. En el período comprendido de agosto del 2020 a marzo del 2021. Se utilizaron artículos científicos en inglés y español, disponibles en bases de datos

como: PubMed, Scopus, Medline, SciELO, y en el motor de búsqueda Google Académico. Se aplicó una estrategia de búsqueda utilizando las palabras claves y conectores: COVID-19; Pediatría; Virus; Sistema Inmune; Tratamientos y su traducción en inglés: COVID-19; Pediatrics; Virus; Immune System; Treatments.

Desarrollo

Fisiopatología de la enfermedad por SARS-CoV-2

Un estudio realizado por Vaduganathan y sus colaboradores recomienda tratar a los pacientes con COVID-19 en forma similar al SDRA. ⁽¹⁷⁾ Esta enfermedad se caracteriza por una severa hipoxemia acompañada de distensibilidad (compliance) normal en los estadios iniciales y se describen dos fenotipos o estadios:

Neumonía tipo L (low [baja])

1. Baja elastancia
 - Distensibilidad cercana a la normal, lo que indica un adecuado volumen pulmonar.
2. Baja relación V/Q
 - Como el volumen de gas pulmonar es cercano al normal, la hipoxemia se explica por una alteración en la perfusión pulmonar.
3. Bajo peso pulmonar
 - Inicialmente las condensaciones se ubican en las regiones subpleurales y son escasas.
4. Bajo potencial de reclutamiento pulmonar
 - Inicialmente la cantidad de tejido no aireado es poca y el volumen pulmonar es normal.

Problema principal inicial: alteración de la perfusión pulmonar con ventilación conservada.

Fisiopatología de la alteración de la perfusión pulmonar

El SARS-CoV-2 utiliza, para ingresar en la célula, el receptor del enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA) que se expresa predominantemente en células epiteliales de pulmón, intestino, riñón, corazón y vasos sanguíneos. La ECA separa angiotensina I y angiotensina II que, a su vez, se une y activa el receptor tipo I de angiotensina II, y esta activación produce efectos vasoconstrictores, proinflamatorios y pro-oxidantes.

A su vez, la ECA-2 degrada la angiotensina I en angiotensina 1-7 y la angiotensina II, en angiotensina 1-9 que, cuando se une al receptor provoca efectos antiinflamatorios, antioxidantes y vasodilatadores. El SARS-CoV-2 anula la función de la ECA-2 e impide que se exprese en su función antiinflamatoria y vasodilatadora. Weiyong Liu, et al. en su investigación señala que existen dos formas de ECA-2: una proteína estructural transmembrana con dominio extracelular que sirve como receptor para la proteína espiculada del SARS-CoV-2 y una forma soluble que representa la ECA-2 circulante. ⁽¹⁸⁾

Esta enzima contrarresta los efectos de la cascada renina-angiotensina-aldosterona y es, en el epitelio pulmonar, donde el SARS-CoV-2 compite por sus receptores reduciendo su expresión. La baja regulación de la ECA-2 en el pulmón facilita la infiltración inicial de neutrófilos, la acumulación de angiotensina II y la activación local de la cascada renina-angiotensina-aldosterona. La desregulación de la ECA-2 podría mediar en la lesión pulmonar aguda secundaria a la infección por influenza y VSR en modelos animales. ⁽¹⁹⁾

En esta etapa inicial, esta alteración de la perfusión pulmonar explica la gran hipoxemia por alteración de la relación V/Q. La respuesta normal a la hipoxemia es el aumento del volumen minuto. Como la distensibilidad es normal, este aumento se produce a expensas de un volumen corriente alto. De ahí que los primeros síntomas de la enfermedad se acompañan de hipoxemia sin taquipnea marcada, pero con gran esfuerzo inspiratorio asociado a una mayor presión negativa intratorácica. El aumento del volumen minuto con altos volúmenes corriente puede llevar a hipocapnia en este estadio de la enfermedad.

La combinación de grandes presiones negativas intratorácicas (estrés) y el aumento de la permeabilidad capilar debido a la inflamación llevan al desarrollo de edema intersticial pulmonar, dando paso al segundo estadio de la enfermedad.

Neumonía tipo H (high [alta])

1. Alta elastancia

El volumen de gas disminuye por el aumento del edema (disminución de la distensibilidad pulmonar).

2. Aumento del cortocircuito de derecha a izquierda

Una fracción del gasto cardíaco perfunde áreas del pulmón no aireadas, especialmente las áreas dependientes.

3. Aumento del peso del pulmón

Incremento del agua pulmonar acorde a la gravedad del SDRA.

4. Alto potencial de reclutamiento pulmonar

El aumento de las áreas no ventiladas permite su potencial reclutamiento.

En este momento, aumenta el volumen minuto a expensas del aumento de la frecuencia respiratoria, ya que su volumen corriente está disminuido por la caída de la distensibilidad, y el paciente presenta taquipnea secundaria a la hipoxemia persistente. Más del 50% de los pacientes tiene una fracción de shunt >40%.

Tomando como base este modelo conceptual, Gattinoni, et al. proponen tratamientos diferentes para los dos estadios de la enfermedad: ⁽¹²⁾

5. Etapa inicial caracterizada por hipoxemia con leve aumento del trabajo respiratorio, revertir la hipoxemia con elevadas fracciones de oxígeno.

6. Si aumenta o persiste el trabajo respiratorio, o empeora la hipoxemia, se sugiere el uso de soporte ventilatorio no invasivo, como cánula nasal de alto flujo o ventilación mecánica no invasiva (VMNI), para contrarrestar el aumento de la presión transpulmonar con una muy estrecha evaluación del esfuerzo inspiratorio.

7. La persistencia del esfuerzo inspiratorio determina la necesidad de ventilación invasiva.

El COVID-19 en pediatría

Los niños infectados por SARS-CoV-2 parecen sufrir formas leves de la enfermedad. Las razones del COVID-19 leve en niños siguen siendo difíciles de explicar y existen múltiples hipótesis. Una posible explicación es que los niños tienen una respuesta cualitativamente diferente frente al SARS-CoV-2 que los adultos. La composición y la capacidad de respuesta funcional de los sistemas inmunitarios de niños y adultos difieren. UNA investigación realizada por Brodin demuestra que el niño nace con un sistema inmunitario inmaduro, innato y adaptativo, y a medida que crece, madura y adquiere memoria. ⁽²⁰⁾

Cada etapa de la vida implica una exposición a múltiples desafíos externos, incluido el embarazo, hasta el declive de la vejez. Otra posibilidad es que la presencia de otros virus simultáneos en la mucosa de los pulmones y las vías respiratorias, que son comunes en niños pequeños, podría limitar el crecimiento del SARS-CoV-2 como consecuencia de interacciones directas de virus a virus y las competencias que se generan entre ellos. Otra posible teoría gira en torno a las diferencias en la expresión del receptor de la ECA-2 necesaria para la unión del SARS-CoV-2 en la infección, dado que este receptor se expresa en las vías respiratorias, los pulmones y los intestinos, pero no en el sistema inmunitario.

Manifestaciones clínicas en la infancia

Los niños con COVID-19 confirmada, por lo general, muestran manifestaciones leves o incluso pueden llegar asintomáticos. Las manifestaciones predominantes de la COVID-19 en niños es semejante a la originada por infecciones respiratorias virales comunes de la infancia como la gripe, incluyendo fiebre, tos y dificultad respiratoria. Asimismo, en niños con COVID-19 se ha detectado simultáneamente la presencia de otros patógenos respiratorios (gripe, virus sincitial respiratorio, *Mycoplasma pneumoniae*), que deben ser descartados para la confirmación del diagnóstico. Además, se han descrito otros síntomas gastrointestinales no tan frecuentes en los adultos, como son dolor abdominal, diarrea, náuseas y vómitos. ⁽²¹⁾

Cai et al. ⁽²²⁾ analizaron 10 casos de niños infectados, que presentaron un cuadro general leve. Ocho pacientes tuvieron fiebre que se resolvió en 24 h, 6 tuvieron tos, 4 presentaron dolor de garganta, 4 evidenciaron neumonía focal y ninguno precisó administración de oxígeno suplementario.

En otro estudio realizado por Liu et al. ⁽²³⁾ se estudió a 6 niños de 1 a 7 años que fueron hospitalizados en Wuhan con COVID-19. Todos tuvieron fiebre por encima de 39 °C y tos, 4 evidenciaron neumonía viral mediante prueba de imagen y uno fue ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

En una cohorte de estudio de población pediátrica gravemente afectada por la COVID-19, la duración de la misma fue de más de 10 días de evolución, siendo entre los más críticos de 20 días y permaneciendo ingresados en UCI 2 niños tras más de 20 días de tratamiento . ⁽²⁴⁾ Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron la polipnea (100%), la fiebre (75%), la tos (75%), la expectoración (50%) y las náuseas y los vómitos (50%). A nivel radiológico, los pacientes que desarrollan síndrome de distrés respiratorio agudo mostraron imágenes compatibles con neumonía. ⁽²⁵⁾

Mecanismos de contagio y alternativas terapéuticas

Aunque realmente el riesgo de presentar la infección por coronavirus en la edad pediátrica es bajo, debemos tener en consideración que los niños pueden actuar como portadores de la enfermedad y continuar la transmisión a otras personas de su entorno. Por tanto, los niños asintomáticos pueden ser portadores y transmitir la infección por SARSCoV- 2 por un período de incubación de hasta 21 días. En el informe realizado por Li et al. ⁽²⁶⁾, oscilaron entre 3 a 7 días, con un intervalo de 1 a 14 días. Es por ello que la recomendación es que los niños participen activamente en las acciones preventivas habituales para la contención de la expansión de la enfermedad. El modo de contagio de los niños es mayoritariamente por transmisión de algún miembro de la familia, aunque no presenten síntomas.

En caso de contagio, es importante hacer una valoración detallada de los síntomas y, una vez confirmado, emprender medidas para frenar los efectos de la infección. Hasta ahora, el tratamiento de los casos de niños con COVID-19 se orienta según el nivel de gravedad de los síntomas, que pueden ser leves, moderados o graves. En los casos de niños con síntomas leves, no se recomienda el uso de regímenes terapéuticos antivirales por su falta de demostrada eficacia y por sus muchos efectos secundarios. Solo ante casos graves se están utilizando tratamientos antivirales como los administrados en China, donde se ha recurrido a lopinavir/ritonavir e interferón alfa, pero no se han determinado la seguridad y la eficacia que ofrecen estos medicamentos al respecto.

Recomendaciones y medidas preventivas en la consulta de Atención Primaria de salud.

Siguiendo las recomendaciones generales en la población pediátrica ante sospecha de infección por SARS-CoV-2 en Atención Primaria se recomienda ^(27, 28):

- Colocar información visual en las salas de espera de los centros de salud para advertir y ofrecer las instrucciones necesarias sobre el lavado de manos y la higiene respiratoria.
- Todos los niños deben ir acompañados de un adulto hasta la zona de traje en la que a todos los que presentan síntomas de infección respiratoria se le ofrecerá una mascarilla quirúrgica. Es necesario adaptar las medidas de higiene personal (lavado de manos, limpieza de secreciones) y control respiratorio (uso de mascarillas y distancia de seguridad) a las diferentes edades de los niños. En caso de niños menores de un año, en los que está contraindicado el uso de mascarillas, se mantendrá la distancia de seguridad en sus sistemas de retención propios o en brazos de sus familiares y cuidadores acompañantes. En aquellos niños que puedan portar mascarillas, se le colocará una y se mantendrá la restricción de contacto con otras personas a menos de 2 m.
- Se establecerá una estancia pediátrica aislada de otros pacientes donde se eliminarán materiales (como juguetes o libros) en los que no se pueda garantizar el cumplimiento de las normas de limpieza e higiene recomendadas.
- El personal sanitario portará las medidas de protección necesarios (bata, mascarillas FFP2, guantes y protección ocular) para la valoración, la exploración y el tratamiento de los niños con clínica indicativa de infección por SARSCoV-2 o sospecha de la misma.

- En los casos de síntomas claros, se realizará una muestra respiratoria de frotis orofaríngeo o nasofaríngeo.
- En la administración de medicamentos inhalados para el alivio de los síntomas, se evitará la administración en forma de aerosoles. En este caso, se realizarán mediante cámaras y dispositivos de inhalación de dosis media con o sin mascarilla según la edad del niño. Si el niño tiene cámara en casa, lo indicado es que la lleve al centro.

Cuidado de los niños con problemas respiratorios crónicos

En los casos de niños con enfermedades de riesgo o con mayor riesgo de complicaciones, se han puesto en marcha sistemas de comunicación con los familiares y cuidadores para garantizar el cumplimiento de los regímenes terapéuticos y ofrecer instrucciones telefónicas con el fin de minimizar las consultas presenciales.

Entre las recomendaciones para los cuidados, se encuentran las específicas para niños afectados de asma o enfermedades alérgicas. Estas son extraídas de las sugerencias de las medidas preventivas generales que la Organización Mundial de la Salud y los Centros para Control y Prevención de Enfermedades. Estos organismos han establecido las siguientes pautas para reducir la exposición y la transmisión del nuevo coronavirus.

Las principales recomendaciones⁽²⁹⁾ se centran en:

- Evitar el contacto cercano con personas que padecen infecciones respiratorias agudas, fiebre o tos.
- Lavado frecuente de manos usando un desinfectante para manos a base de alcohol (durante 10 s) o agua y jabón (20 s), especialmente después de contacto con personas enfermas.
- Lavar las manos sistemáticamente después de toser o estornudar. Secarse las manos con un pañuelo de papel de un solo uso.
- Limpiar frecuentemente los utensilios que comúnmente se comparten en escuelas y centros, como juguetes, lápices, instrumentos musicales, ordenadores, pomos de puertas, etc.
- Evitar compartir vasos, platos y otros utensilios que puedan estar contaminados con saliva.

Las personas con síntomas de infección respiratoria aguda deben mantener distancia mínima de un metro (preferible 2 m) con otras personas, o cubrir la boca al toser o estornudar con pañuelos desechables y acto seguido lavarse las manos o bien cubrir la boca con la ropa (idealmente con el brazo), o usar una mascarilla respiratoria para evitar la transmisión. Por otra parte, se recomienda las medidas generales para evitar la propagación de la infección. Con los niños asmáticos habrá que tener especial precaución de que realicen correctamente su tratamiento de base para conseguir un buen control de su enfermedad.

En caso de tener que acudir al servicio de Urgencias o a algún centro sanitario, se recomienda el uso de mascarilla protectora y seguir, en lo posible, las medidas de seguridad para prevenir el contagio. Se incide en la importancia de síntomas respiratorios (tos, pitos, sensación de dificultad respiratoria, etc.) llevar consigo su propia cámara espaciadora y mascarilla para el uso de inhaladores de manera individualizada en caso de precisarlo.

Conclusiones

En los niños con factores de riesgo como leucemia, tumor u otras deficiencias inmunitarias, que están infectados con COVID-19, la gravedad de las afecciones y los efectos de los tratamientos pueden tener resultados impredecibles. Dado el desconocimiento de nuestro sistema inmunitario, en particular la respuesta pediátrica y la falta de vacunas contra este virus, la mejor manera de reducir, al mínimo, la pérdida de vidas y los casos graves que requieren cuidados intensivos es intentar proteger a grupos de individuos vulnerables y ralentizar la propagación del virus.

Referencias Bibliográficas

1. Zheng F, Liao C, Fan QH. Clinical characteristics of children with coronavirus disease 2019 in Hubei, China. *Current Medical Science* volume 40, pages 275–280 (2020); [Citado el 20 de agosto del 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11596-020-2172-6>.

2. Liu W. Detection of Covid-19 in children in early January 2020 in Wuhan, China. NEJM. 2020 ; [Citado el 20 de agosto del 2020]. 382:14. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMc2003717?articleTools=true>.
3. World Health Organization. WHO announces COVID-19 outbreak a pandemia. (2020) Disponible en: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/3/who-announces-covid-19-outbreak-a-pandemic>.
4. Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A, et al. World Health Organization declares Global Emergency: A review of the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19). Int J Surg. 2020; [Citado el 20 de agosto del 2020]. 76:71-6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1743919120301977>.
5. Documento de manejo clínico del paciente pediátrico con infección por SARS-CoV-2. Actualización 29/3/2020 – AEP-SEIP-SEUP-SECIP . [Citado el 20 de agosto del 2020]. Disponible en: https://www.seipweb.es/wp-content/uploads/2020/03/29_3-AEP-SEIP-SECIP-SEUP.-DOCUMENTO-DE-MANEJO-CLINICO-DEL-PACIENTE-PEDIÀTRICO-Extracto-del-documento-del-Ministerio.pdf.
6. Yan-Rong G, Quing-Dong C, Zhong-Si H, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. Mil Med Res 2020; [Citado el 24 de agosto del 2020] 7(11): 11. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>.
7. Cruz AT, Zeichner SL. COVID-19 in children: initial characterization of the pediatric disease. Pediatrics 2020; [Citado el 24 de agosto del 2020] 145(6): e20200834. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0834>.
8. European Centre for Disease Prevention and Control. Outbreak of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): increased transmission globally – fifth update, 2 March 2020. ECDC: Stockholm; 2020. [Citado el 24 de agosto del 2020] Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-outbreak-novel-coronavirus-disease-2019-increase-transmission-globally-COVID-19.pdf>.
9. Ferrer Castro JE, Sánchez Hernández E, Poulout Mendoza A, Río Caballero G, Figueredo Sánchez D. Caracterización clínica y epidemiológica de pacientes confirmados con la COVID-19 en la provincia de Santiago de Cuba. (2020). MEDISAN vol.24 no.3. [Citado el 24 de agosto del 2020]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192020000300473.
10. Díaz Colina JA, Interian Morales MT, Cristina López I. Ministerio de Salud de la República Argentina. Nuevo coronavirus COVID-19, (2020). [Citado el 30 de agosto del 2020]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19>.
11. Canepari A, Gagioli M, Olguín Ciancio M, Retta A, Sánchez M, Vicente N, Simonassi JI. Recomendaciones para el manejo del paciente pediátrico con insuficiencia respiratoria aguda en el contexto de sospecha de COVID-19. Rev-Arg-Terapia Intensiva. Vol. 37 Núm. 3 (2020). [Citado el 5 octubre del 2020]. Disponible en: <http://revista.sati.org.ar/index.php/MI/article/view/710>.
12. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? Intensive Care Med 2020; [Citado el 5 octubre del 2020]. 46(6): 1099-1102. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06033-2>.
13. Forni D, Cagliani R, Clerici M. Molecular Evolution of Human Coronavirus Genomes. Trends Microbiol. 2016; [Citado el 8 octubre del 2020].25(1):35-48. doi: https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.09.001_3.
14. Bárcena Secretaria A. Ejecutiva Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL). Los efectos económicos y sociales del covid-19 en américa latina y el caribe. (2020). [Citado el 8 octubre del 2020] Disponible en:

- https://www.cepal.org/sites/default/files/presentation/files/200605_final_presentacion_parlamericasv_alicia_barcelona.pdf.
15. Cai J, Xu J, Lin D, Yang Z, Xu L, Qu Z, et al. Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features |. Clin Infect Dis [Internet]. 2020 [Citado el 11 octubre del 2020];ciaa198. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa198/57664305>.
 16. Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2. 2020. [Citado el 11 octubre del 2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%e2%80%9119/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/>.
 17. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. N Engl J Med 2020; (2020) [Citado el 16 octubre del 2020]. 382(17): 1653-1659. <https://doi.org/10.1056/NEJMSr2005760>.
 18. Liu W, Zhang Q, Chen J, et al. Detection of Covid-19 in children in early January 2020 in Wuhan, China. N Engl J Med 2020; [Citado el 30 octubre del 2020]. 382(14): 1370-1371. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2003717>.
 19. Nickbakhsh S, Mair C, Matthews L, et al. Virus-virus interactions impact the population dynamics of influenza and the common cold. Proc Natl Acad Sci U S A 2019; [Citado el 30 octubre del 2020]. 116(52): 27142-27150. Disponible en: <https://doi.org/10.1073/pnas.1911083116>.
 20. Brodin P. Why is COVID-19 so mild in children? Acta Paediatr 2020; [Citado el 6 de noviembre del 2020]. 109(6): 1082-1083. <https://doi.org/10.1111/apa.15271>.
 21. Ley Vega L, Pérez Marrero FE, López González LR, Noa Machado MD, Satorre Ygualada JS, Alfonso Chang Y. Aspectos clínicos, epidemiológicos y cardiovasculares en niños convalecientes por COVID 19 en Villa Clara, Cuba. Rev Cubana Pediatr vol.93 no.1. (2021). [Citado el 1 de abril del 2021]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75312021000100008&script=sci_arttext&lng=pt.
 22. Cai J, Xu J, Lin D, Yang Z, Xu L, Qu Z, et al. Case series of children with 2019 novel coronavirus infection: Clinical and epidemiological features. Clin Infect Dis. (2020). [Citado el 17 de noviembre del 2020] 12;71(6):1547-1551. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32112072/>.
 23. Liu W, Zhang Q, Chen J, Xiang R, Song H, Shu S, et al. Detection of COVID-19 in children in early January 2020 in Wuhan, China. N Engl J Med. (2020) [Citado el 30 de noviembre del 2020]; 382:1370---1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2003717>.
 24. Sun D, Li H, Lu X-X, Xiao H, Ren J, Zhang F-R, et al. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: A single center's observational study. World J Pediatr. 2020; [Citado el 3 de diciembre del 2020]16:251---9. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12519-020-00354-4>.
 25. Shen K, Yang Y, Wang T, Zhao D, Jiang Y, Jin R, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. World J Pediatr. 2020; [Citado el 20 de diciembre del 2020]. 16:223---31. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32034659/>.
 26. Li Y, Guo F, Cao Y, Li L, Guo Y. Insight into COVID- 2019 for pediatricians. Pediatr Pulmonol. 2020; [Citado el 20 de diciembre del 2020]. 55:E1--- 4. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ppul.24734>.
 27. Documento técnico Manejo en atención primaria del COVID-19. Versión de 17 de marzo de 2020. [Citado el 15 de enero del 2021]. Disponible en: https://www.mschs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Manejo_primaria.pdf.

28. Vega Romero, R., Ruiz Mendoza, D., & Martufi, V. (2021). Lecciones de Cuba el control y prevención de la pandemia por Covid-19 desde el papel de la Atención Primaria en Salud. APS EM REVISTA, 3(1), 16-23 [Citado el 20 de febrero del 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.14295/aps.v3i1.157>.
29. Manejo clínico del COVID-19: tratamiento médico, Ministerio de Sanidad, Gobierno de España, DOCUMENTO DE MANEJO CLINICO DEL PACIENTE PEDIÁTRICO CON INFECCION POR SARS-CoV-2. (2020). [Citado el 3 de marzo del 2021]. Disponible en: https://www.analesdepediatria.org/contenidos/pdf/Recomendaciones_pediatricas_Covid1.pdf?6.