

ARTÍCULO DE REVISIÓN

La revisión sistemática de COVID-19 en niños muestra casos más leves y un mejor pronóstico que los adultos.

Jonas F. Ludvigsson ^{1,2,3,4}

¹ Departamento de Epidemiología Médica y Bioestadística, Instituto Karolinska, Estocolmo, Suecia.

² Departamento de Pediatría, Hospital

Universitario de Örebro, Örebro, Suecia

³ División de Epidemiología y Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Nottingham, Reino Unido.

⁴ Departamento de Medicina, Colegio de Médicos y

Cirujanos de la Universidad de Columbia, Nueva

York, NY, EE. UU.

Correspondencia

Jonas F Ludvigsson, Departamento de Epidemiología Médica y Bioestadística, Karolinska Institutet, 17177 Estocolmo, Suecia. Correo electrónico: jonasludvigsson@yahoo.com

Objetivo abstracto: La pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) ha afectado a cientos de miles de personas. Los datos sobre síntomas y pronóstico en niños son raros.

Métodos: Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura para identificar artículos sobre COVID-19, causados por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), utilizando las bases de datos MEDLINE y Embase entre el 1 de enero y el 18 de marzo de 2020.

Resultados: La búsqueda identificó 45 artículos y cartas científicas relevantes. La revisión mostró que los niños han representado hasta ahora el 1% -5% de los casos diagnosticados de COVID-19, a menudo tienen una enfermedad más leve que los adultos y las muertes han sido extremadamente raras. Los hallazgos diagnósticos han sido similares a los de los adultos, con fiebre y síntomas respiratorios prevalentes, pero menos niños parecen haber desarrollado neumonía severa. Los marcadores inflamatorios elevados fueron menos comunes en los niños, y la linfocitopenia parecía rara. Los recién nacidos han desarrollado COVID-19 sintomático, pero la evidencia de transmisión intrauterina vertical fue escasa. El tratamiento sugerido incluyó proporcionar oxígeno, inhalaciones, soporte nutricional y mantener el equilibrio de líquidos y electrolitos.

Conclusiones: La enfermedad por coronavirus 2019 se produjo en niños, pero parecían tener un curso de la enfermedad más leve y un mejor pronóstico que los adultos. Las muertes fueron extremadamente raras.

KE YWO RDS

2019-nCoV, niños, coronavirus, COVID-19, recién nacido, SARS-CoV2

1 | INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, hubo un brote de una nueva enfermedad infecciosa en Wuhan, en la provincia china de Hubei. ¹ La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es causada por la enfermedad respiratoria aguda grave

síndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), que también se conocía anteriormente como 2019-nCoV. Es el séptimo coronavirus.

El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasificó el brote como una pandemia. Se ha establecido un sistema interactivo de informes COVID-19 en tiempo real basado en la web, conocido como panel de control.

Abreviaturas COVID-19, enfermedad por coronavirus 2019; SARS, síndrome respiratorio agudo severo; SARS-CoV-2, coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2.

Este es un artículo de acceso abierto bajo los términos de la Licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial, que permite el uso, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que el trabajo original se cite correctamente y no se utilice con fines comerciales. © 2020 Los Autores. *Acta Pediátrica* publicado por John Wiley & Sons Ltd en nombre de la Fundación Acta Pediátrica.

por el Centro de Ciencia e Ingeniería de Sistemas de la Universidad Johns Hopkins, Baltimore, Maryland, EE. UU.² Hasta el 18 de marzo de 2020, había habido más de 2 00 000 casos confirmados y más de 8000 muertes debido a COVID-19. Esto corresponde a una tasa de letalidad de 4.0%.

Varios estudios han revisado los síntomas y las características de los adultos con COVID-19. Aunque algunos de estos estudios también han incluido un número menor de niños,³⁴ **Los datos agregados sobre niños con COVID-19 son raros. Este artículo resume los hallazgos de una revisión sistemática de la literatura sobre el conocimiento actual de COVID-19 en niños.**

2 | MÉTODOS

2.1 | Proceso de búsqueda

La revisión se realizó en el Karolinska Institutet, Estocolmo, Suecia, y en las bases de datos Medline (utilizadas por PubMed) y Embase se buscaron términos relevantes relacionados con COVID-19 y SARS-CoV2 en niños. Esta búsqueda fue realizada por dos bibliotecarios altamente experimentados en el Instituto, y el algoritmo de búsqueda se presenta en el Apéndice S1. Hubo 89 artículos publicados en Medline entre el 1 de enero y el 18 de marzo de 2020 y ocho publicaciones en Embase durante el mismo período. De ellos, 44 se consideraron relevantes para esta revisión.⁵⁻⁴⁸ También el 18 de marzo, pero más tarde durante el día, el *New England Journal of Medicine* publicó una carta al editor que describe 1391 niños evaluados para SARSCoV-2⁴⁹ (171 casos confirmados). Esa carta también se incluyó en esta revisión. La búsqueda inicial se complementó con una búsqueda adicional en Medline el 19 de marzo de 2020 por el autor. Esto se centró en 2019nCoV, pero esto no arrojó ningún estudio adicional (Apéndice S1). Esto significa que la revisión actual se basó en 45 artículos y cartas científicas. La mayoría de los estudios se originaron en China y fue notable que hubo muy pocos informes sobre niños de Italia, Irán o Corea del Sur, a pesar de la gran cantidad de pacientes con diagnóstico de COVID-19 en esos países. No había un protocolo preespecificado antes de la revisión actual.

3 | RESULTADOS

3.1 | Antecedentes

La revisión con el mayor número de casos positivos de COVID-19 fue un documento chino realizado por el *Equipo de Epidemiología de Respuesta a Emergencias de Neumonía por Coronavirus de la Novela China* with 72,314 subjects, and this found that about 2% of the 44 672 confirmed cases of COVID-19 were children aged 0-19 years.⁴⁹ Of these, 0.9% were under the age of 10 years at diagnosis.⁴⁹ Italian data, published on March 18, 2020, reported that only 1.2% of 22 512 Italian cases with COVID-19 were children,⁵⁰ with no deaths. In fact, no deaths had been recorded below the age of 30 years in Italy.⁵⁰ Of 4226 COVID-19 cases detected in the United States until March 16,

Notas clave

- La pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) ha afectado a cientos de miles de personas en todo el mundo, pero los datos sobre cómo afecta a los niños son raros.
- Una revisión sistemática de la literatura identificó 45 artículos y cartas publicados hasta el 18 de marzo, y esto demostró que los niños han representado hasta ahora el 1% -5% de los casos diagnosticados.
- Los niños a menudo tienen una enfermedad más leve que los adultos, y las muertes han sido extremadamente raras.

2020, 5% were children.⁵¹ Children constituted less than 1% of all US hospitalisations.⁵¹

In the early stages of the epidemic, many children with COVID-19 were part of family clusters with the disease.^{18,45} Una gran cantidad de los casos descritos en esta revisión se originaron en la ciudad china de Wuhan, que tiene nueve millones de habitantes. Wuhan está situado a 1150 km al sur de Beijing y a 840 km al oeste de Shanghai y es la capital de la provincia de Hubei, que tiene 58 millones de habitantes.

El período de incubación en los niños suele ser de unos dos días con un rango de 2 a 10 días.⁷⁷

3,2 | Síntomas

Los síntomas de COVID-19 parecen ser menos graves en niños que en adultos.¹⁴ Un estudio de Dong, *et al* examinó a 2143 niños que fueron identificados mediante pruebas de laboratorio mediante una combinación de manifestaciones clínicas y antecedentes de exposición. De estos, el 34.1% tenía enfermedad confirmada por laboratorio, mientras que el resto tenía sospecha clínica de enfermedad.¹⁴

Their symptoms were typical of acute respiratory infections and included fever, cough, a sore throat, sneezing, myalgia and fatigue. A number of children were wheezing. Another study from the Wuhan Children's hospital,⁵² which probably overlapped with the Dong

et al study,¹⁴ reviewed 171 children with confirmed disease and presented more detailed symptoms. The most common symptoms were cough (48.5%), pharyngeal erythema (46.2%) and a fever of at least

37.5°C (41.5%).⁵² The authors reported that 32.1% of the children had fever above 38°C and that most of these had 38.1°C-39.0°C.⁵² Other studies have suggested that fever in children is usually below 39°C.⁷

Other symptoms⁵² fueron diarrea (8,8%), fatiga (7,6%), rinorrea (7,6%) y vómitos (6,4%). Cuatro de 171 niños (2.3%) tenían bajas saturaciones de oxígeno de menos del 92%. Cabe señalar que algunas publicaciones de COVID-19 han definido una baja saturación de oxígeno por debajo del 93% o 94%. Una proporción sustancial de niños demostró taquipnea (28.7%) y taquicardia (42.1%) al ingreso hospitalario.⁵² En una serie de casos más pequeña de 10 niños chinos diagnosticados fuera de Wuhan, ocho tenían fiebre y seis tosían.⁷⁷ En un estudio que hasta ahora solo se ha publicado en chino, pero que Yang hizo referencia a él *et al*,⁴⁵ El 76.1% de 134 niños con COVID-19 tenían fiebre.

3.3 | Gravedad de la enfermedad

En la serie de casos infantiles más grande hasta ahora, ¹⁴ Más del 90% de los 2,143 niños diagnosticados con COVID-19 –19 verificado por laboratorio o clínicamente diagnosticado tenían enfermedad asintomática, leve o moderada. Del resto, el 5.2% tenía enfermedad grave y el 0.6% tenía enfermedad crítica. ¹⁴

Según la clasificación de gravedad de la enfermedad utilizada por varias publicaciones chinas, la enfermedad grave se definió como disnea, cianosis central y una saturación de oxígeno de menos del 92%. ¹⁴ La enfermedad crítica requería insuficiencia respiratoria, a veces con síndrome de dificultad respiratoria aguda, shock y signos de insuficiencia multiorgánica, como encefalopatía, insuficiencia cardíaca, coagulación anormal e insuficiencia renal aguda.

La prevalencia de enfermedad grave y crítica fue del 10,6% en niños <1 en el momento del diagnóstico, 1-5 años (7,3%), 6-10 años (4,2%), 11-15 años (4,1%) y 16-17 años (3,0%). ¹⁴ La mitad de los niños con COVID-19 crítico en este estudio tenían menos de un año de edad, ¹⁴ y una alta prevalencia de enfermedad grave se observó en niños muy pequeños también en otro estudio. ¹³ De 171 niños tratados en el Hospital de Niños de Wuhan, tres (1,8%) requirieron cuidados intensivos y todos tenían enfermedades subyacentes. Hubo un caso de hidronefrosis, un niño recibió quimioterapia para la leucemia y otro tuvo intususcepción. Yang *et al*/ Hemos observado que el niño con hidronefrosis en cuestión tenía hidronefrosis bilateral con cálculo renal. ⁴⁵

El porcentaje de 123 niños de EE. UU. Con COVID-19 que necesitaban ingreso hospitalario fue del 1,6% al 2,5%, sin que ningún niño necesitara cuidados intensivos. ⁵¹

3.4 | Fallecidos

En un estudio de 44 672 casos confirmados de COVID-19 hasta febrero 11, 2020 (tanto adultos como niños), hubo 965 muertes (2.2%). Un niño murió en el grupo de edad de 10 a 19 años, ⁴⁹ y no murieron niños de 0 a 9 años. No se proporcionó más información sobre el niño que murió y si la prueba para COVID-19 se realizó antes o después de la muerte. Los autores mencionaron que algunas pruebas se llevaron a cabo retrospectivamente, pero no fueron más específicas. El niño muerto probablemente era el niño de 14 años descrito en el artículo por Dong *et al*.¹⁴ Los dos grupos de investigación parecen haber utilizado la misma fuente de datos, del Sistema de Información de Enfermedades Infecciosas de China ⁴⁹

y el Centro Chino para el Control y Prevención de Enfermedades, ¹⁴ y parecían cubrir gran parte del mismo período de tiempo. ¹⁴⁴⁹ Lu *et al*/ También informó la muerte de un niño de 10 meses con invaginación intestinal y falla multiorgánica. ⁵² Ninguno de los 123 niños estadounidenses con COVID-19 ha muerto hasta ahora. ⁵¹ Esto significa que esta revisión pudo identificar dos muertes en niños con COVID-19 hasta el 18 de marzo de 2020.

3.5 | Pronóstico

Un estudio informó que de 171 niños diagnosticados y admitidos en el hospital entre enero y 26 de febrero, y 149 (87.1%) habían sido dados de alta antes del 8 de marzo de 2020. ⁵² Además, un estudio de Cao

et al de 398 casos pediátricos fuera de la provincia de Hubei afirmaron que la mayoría de los niños se recuperaron en 1-2 semanas. ⁸

3.6 | Señales

Los primeros estudios en poblaciones adultas encontraron un aumento de las enzimas hepáticas, anemia y marcadores inflamatorios aumentados, como la velocidad de sedimentación globular, la proteína C reactiva, la procalcitonina y, a veces, la hiperglucemia. ⁵³ Los datos sobre los marcadores de laboratorio en niños con COVID19 fueron raros, según esta revisión. La excepción fue un estudio de Henry. *et al* que resumió los hallazgos de 12 estudios diferentes en 66 niños. ¹⁷ Los autores encontraron que el 69.2% de los niños tenían recuentos leucocitarios normales y que la neutrofilia (4.6%) y la neutropenia (6.0%) eran raras. Solo dos niños (3.0%) experimentaron linfocitopenia. ¹⁷ La proteína C reactiva y la procalcitonina aumentaron en 13.6% y 10.6% de los casos, respectivamente. ¹⁷ En un estudio separado que no fue revisado por Henry *et al*, Se observó linfocitopenia en el 3,5% de los niños. ⁵²

El espectro clínico de los niños con COVID-19 a menudo ha sido similar al de la influenza. Esto fue demostrado por un estudio chino de 366 niños hasta la edad de 16 años, que fueron hospitalizados con síntomas respiratorios en la fase temprana de la epidemia. ²⁵

Muchos de estos niños no tenían COVID-19, sino que fueron diagnosticados con el virus de la influenza A o B. ²⁵

3.7 | Tomografía computarizada de tórax

Lu *et al* informó que se observó opacidad en vidrio esmerilado en un tercio de 171 niños diagnosticados. ⁵² Se observó sombra irregular local o bilateral en 18.7% y 12.3%, respectivamente. En general, el 15.8% de los niños no tenían síntomas de infecciones o características radiológicas de neumonía. ⁵² El diagnóstico clínico de neumonía se realizó en el 64,9% de los niños. ⁵²

Un segundo estudio revisó cinco niños ²³ e informaron que tres tenían opacidades modestas de vidrio esmerilado en tomografía de tórax computada. Esto fue consistente con los datos reportados por Liu *et al*.²⁴

Finalmente Xia *et al* examinó a 20 niños con tomografía computarizada y descubrió que 16 (80%) tenían algunas anomalías, incluidos signos de halo, con opacidades en vidrio esmerilado observadas en 12 pacientes (60%). ⁴²

Otro informe chino, citado en Yang *et al*, ⁴⁵ encontraron cambios similares a la neumonía viral en el 70.4% de 134 niños sometidos a imágenes de tórax. No estaba claro si esto se realizó mediante rayos X o tomografía computarizada.

3.8 | Años

En la serie de casos pediátrica china más grande hasta la fecha, de 2143 sujetos, la edad media al diagnóstico pediátrico fue de siete años. ¹⁴ La mediana fue de 6,7 años (rango de 1 día a 15 años) en 171 pacientes del Hospital de Niños de Wuhan, que se caracterizaron mejor. ⁵² Los niños de todas las edades pueden infectarse, incluidos los recién nacidos y los niños pequeños. ⁴¹

3.9 | Recién nacidos con COVID-19

Según datos de la Comisión Nacional de Salud de China, citados por Cai *et al.*,⁸ se notificaron tres casos neonatales hasta el 20 de febrero. Al mismo tiempo, el número total de casos de adultos y pediátricos en China fue cercano a 80 000. El primer neonato tuvo fiebre y tos durante tres días, y el segundo tuvo secreción nasal y vómitos durante una semana. El niño más pequeño, que fue diagnosticado a las 30 horas de edad, después de haber nacido de una madre infectada, tenía dificultad respiratoria, pero no tenía fiebre.

Schwartz revisó cinco publicaciones de China y pudo identificar a 38 mujeres embarazadas con 39 hijos.³⁰ nueve de los descendientes fueron descritos en detalle por Chen *et al.*¹⁰ y otros 10 por Zhu *et al.*⁴⁸

De las 39 crías, 30 fueron analizadas para detectar COVID-19 y todas fueron negativas. Schwartz señaló que ninguna de las mujeres embarazadas había desarrollado neumonía grave o había muerto. El curso de la enfermedad relativamente leve en las 38 mujeres embarazadas fue consistente con la conclusión de una misión conjunta de la Organización Mundial de la Salud que investigó a 149 mujeres embarazadas y descubrió que el embarazo no parecía ser un factor de riesgo para la enfermedad grave por COVID-19.⁵⁴ Sin embargo, tener COVID-19 durante el embarazo aún puede tener un impacto en el resultado fetal, es decir, sufrimiento fetal, posible parto prematuro y dificultad respiratoria.⁴⁸

3,10 | Sexo

Polla *et al.*¹⁴ informó que el 56,6% de los 2143 pacientes en su estudio eran niños.

3,11 | Comorbilidades

Varios informes de casos han descrito comorbilidades en niños con COVID-19, pero esta revisión no pudo identificar ningún estudio que cuantificara la prevalencia de comorbilidades en niños. La sección sobre la gravedad de la enfermedad en este documento señala que un estudio de 171 pacientes encontró que los tres que requerían cuidados intensivos tenían una enfermedad subyacente.⁵²

3,12 | Diagnóstico

COVID-19 se ha diagnosticado principalmente con hisopos nasales o faríngeos o muestras de sangre que fueron positivas para el ácido nucleico 2019-nCoV mediante ensayos de reacción en cadena de la transcriptasa-polimerasa inversa en tiempo real. Los diagnósticos alternativos han incluido la secuenciación genética de muestras del tracto respiratorio o de sangre compatibles con el SARS-CoV2.

El diagnóstico clínico se ha utilizado en algunos casos, al menos en China.¹⁴ Los diagnósticos se han basado en la presencia de al menos dos síntomas (fiebre, síntomas respiratorios, síntomas gastrointestinales o fatiga), combinados con pruebas de laboratorio (blanco normal o bajo).

recuento de células sanguíneas y aumento de la proteína C reactiva) y una radiografía de tórax anormal. Polla *et al.* informaron que otras enfermedades infecciosas, como la influenza, fueron excluidas antes de que los pacientes fueran diagnosticados con COVID-19, pero no se dieron detalles.¹⁴ Esto significa que algunos de los casos reportados en los documentos chinos no tenían diagnósticos verificados por laboratorio.

3,13 | Manejo y tratamiento

Esta revisión no pudo identificar ningún ensayo o prueba de drogas que estuviera específicamente dirigido a niños. La mayoría de las publicaciones que comentaron sobre el tratamiento mencionaron el tratamiento de apoyo, incluida la oxigenoterapia,⁷⁷ y antibióticos para superinfecciones bacterianas.⁷⁷ Algunos,^{40,32} pero no todos los investigadores⁷⁷ tratamiento antiviral recomendado. El tratamiento antiviral se utilizó claramente en casos graves, pero faltan datos sobre su eficacia en niños con COVID-19.

Los médicos chinos han recomendado que los niños diagnosticados con COVID-19 se sometan a un examen de rayos X de tórax, preferiblemente tomografía computarizada.³² Se debe tomar una historia epidemiológica detallada. Se debe realizar un examen clínico extenso y tomar pruebas de laboratorio. Los diagnósticos diferenciales incluyen virus de la influenza, virus de la parainfluenza, adenovirus, virus sincitial respiratorio, rinovirus, metapneumovirus humano y otras infecciones virales conocidas. También incluyen *Mycoplasma pneumoniae* y neumonía por clamidia y neumonía bacteriana.³² El tratamiento recomendado se describe en la Tabla 1.

Un grupo de consenso chino recomendó el alta hospitalaria cuando se cumplieron tres criterios. Estos fueron que la temperatura corporal del niño había sido normal durante tres días, los síntomas respiratorios habían mejorado y las pruebas de SARS-CoV2 fueron negativas. Este grupo también enfatizó la importancia de bloquear las rutas de transmisión.³² La importancia de la posible transmisión fecal sigue sin estar clara.³⁵

Wang revisó las consecuencias secundarias del cierre de las escuelas y el confinamiento de los niños en sus hogares. *et al.* Los autores sugirieron que estas medidas pueden tener efectos negativos en la salud física y mental de los niños. Dichos efectos adversos incluyeron un mayor tiempo de pantalla, sueño irregular, dietas menos saludables que resultaron en un aumento de peso y pérdida de la aptitud cardiorrespiratoria.³⁷

En un estudio que no estaba relacionado con la pandemia de COVID-19, Sprang *et al.* informaron que cuando los niños fueron puestos en cuarentena y aislados después de desastres relacionados con la salud, esto podría aumentar en gran medida el riesgo de trastorno de estrés postraumático (datos basados en encuestas, grupos focales y entrevistas de 398 padres).⁵⁵

Zhang y Liu revisaron las posibles intervenciones para COVID-19, pero estos estaban dirigidos principalmente a pacientes adultos.⁴⁶ Además del soporte nutricional, los autores mencionan el tratamiento con interferones, gammaglobulina intravenosa, timosina alfa-1, timentina, levamisol, ciclosporina A y medicina tradicional china.⁴⁶ Es de destacar que uno de cada tres pacientes tratados con gammaglobulina intravenosa durante la epidemia de SARS 2003 desarrolló tromboembolismo venoso.⁴⁶

TABLA 1 Tratamiento recomendado, después de Shen *et al*³²

Respiración y vía aérea.	Otro apoyo	Enfermedad infecciosa	Tratamiento experimental ^{una}
Suministro de oxígeno	Ingesta calórica (para una revisión de intervenciones nutricionales ver Zhang y Liu ⁴⁸)	Antibióticos cuando hay superinfecciones bacterianas.	Interferón alfa ^{si}
Inhalaciones	Suministro / balance de agua y electrolitos		Lopinavir / litonavir ^{si}
Mantener el tracto respiratorio sin obstrucciones	Antipiréticos si tiene fiebre alta		Inhibidores de interleucina-6 ^{si}
Reexamen regular de vías aéreas			Arbidol, oseltamivir, ribavirina y otros medicamentos contra la influenza. ^{si}
No invasivo / invasivo asistencia respiratoria / ventilación mecánica incluyendo ECMO			Glucocorticoides
Reanimación con líquidos, fármacos vasoactivos.			Inmunoglobulina
			Medicina tradicional china

^{una} Todavía no es compatible con la literatura.

^{si} Wang y Zhu han revisado las dosis sugeridas y los aspectos farmacológicos del tratamiento antiviral de COVID-19 en niños. ⁴⁰

4 | DISCUSIÓN

Esta revisión sistemática tuvo como objetivo definir la evidencia actual sobre COVID-19 en niños. Identificó 45 publicaciones relevantes, pero no puedo descartar que haya otros informes que mi algoritmo de búsqueda puede haber perdido. La búsqueda bibliográfica se realizó en inglés, pero algunos documentos identificados presentaron resultados en chino pero con resúmenes o resúmenes en inglés.

COVID-19 es raro en niños o no se ha diagnosticado con tanta frecuencia porque este grupo de edad permanece asintomático. Un estudio sugirió que el 86% de todas las infecciones tempranas por COVID-19 en China permanecieron sin diagnosticar. ⁵⁶ Si bien los casos no diagnosticados (indocumentados) pueden tener una tasa de transmisión más baja, su mayor número sugiere que pueden haber sido la fuente del 79% de todos los casos tempranos. ⁵⁶ Esto puede tener implicaciones si los niños con pocos síntomas son atendidos por personas mayores que constituyen un grupo de riesgo para COVID-19.

Los niños han representado alrededor del 2% de los casos diagnosticados en China, ⁴⁸ 1,2% de los casos en Italia ⁵⁰ y 5% de los casos positivos para COVID-19 en los Estados Unidos. ⁵¹ Estas cifras bajas fueron consistentes con los datos de la epidemia de SARS en 2003, cuando el 6.9% de los casos positivos fueron niños, pero ninguno murió. Caselli citó estos datos, de la base de datos de e-SARS en Hong Kong. *et al.* ⁹⁹

Informes anteriores sobre adultos con COVID-19 indicaron una alta prevalencia de comorbilidades. ⁵⁷ Por ejemplo, se notificaron comorbilidades en el 26,0% de los 44 672 casos confirmados registrados por el *Equipo de Epidemiología de Respuesta a Emergencias de Neumonía por Coronavirus de la Novela China*. ⁴⁹ En adultos, las comorbilidades más comunes fueron hipertensión, diabetes, enfermedad cardiovascular y enfermedad respiratoria crónica. El informe no contenía ninguna información sobre la prevalencia de estas enfermedades en miembros de la población general que tenían una edad similar. Sin embargo, el 67.2% de los que murieron por COVID-19 tenían una comorbilidad y esta prevalencia más alta ⁴⁹ sugiere que la comorbilidad es un factor de riesgo para un mal pronóstico. Esta revisión solo identifica casos

informes de niños con COVID-19 y comorbilidades. En adultos, el cáncer no parece ser un factor de riesgo de enfermedad grave. Uno de los 171 niños hospitalizados en el Lu *et al* estudiar ⁴⁴ tenía leucemia y estaba recibiendo quimioterapia en curso cuando le diagnosticaron COVID-19. Las recomendaciones para el manejo de niños enfermos que son diagnosticados con COVID-19 están apareciendo rápidamente. ⁴⁴ Si bien la muerte es extremadamente rara en niños con COVID-19, puede ocurrir en pacientes que ya están muy enfermos.

La enfermedad por coronavirus 2019 parece tener un curso más leve en niños que en adultos, y la pregunta obvia es ¿por qué? Se han presentado varias sugerencias. Los niños, especialmente los más pequeños, tienden a tener muchas infecciones virales. Es posible que la exposición viral repetida respalde el sistema inmunitario cuando responde al SARS-CoV-2. También se han sugerido que la proteína SARS-CoV-2 S se une a la enzima convertidora de angiotensina (ACE) 2 ⁵⁸ y que los niños pueden estar protegidos contra el SARS-CoV-2 porque esta enzima es menos madura a una edad más temprana. El sistema inmune sufre cambios sustanciales desde el nacimiento hasta la edad adulta. ⁵⁹

Según los informes, la proporción de niños con COVID-19 con marcadores inflamatorios elevados ha sido baja. ¹⁷ Los casos graves de COVID-19 se han relacionado con mayores niveles de procalcitonina. Enrique *et al* citó un artículo chino que describía cómo un bebé pequeño y muy enfermo desarrollaba altos niveles de interleucina-6 ¹⁷ y los ensayos de inhibidores de interleucina-6 están en camino. Otros ensayos en curso están examinando la eficacia de los medicamentos remdesivir y cloroquina.

Vale la pena señalar que los estudios centrados en adultos han informado tasas muy altas de linfocitopenia. Por ejemplo, Guan. *et al* estudió 1099 sujetos y descubrió que la tasa era del 83,2% en adultos. Sin embargo, solo nueve de los sujetos eran niños. ³ Estos datos de adultos contrastaron con datos de un estudio de 171 niños, donde solo el 3.5% tenía linfocitopenia, ⁵² y el 3.0% en la serie de casos publicada por Henry

et al ¹⁷ Los estudios futuros sobre la gravedad de COVID-19 deberían centrarse en el papel de los linfocitos y su interacción con el SARS-COV2. En la epidemia de SARS de 2003, un estudio citado por Henry *et al* ¹⁷ reportó que

Se observó linfocitopenia en el 46% de los niños y se observó neutropenia en el 52%.

La falta de fumar en los niños es poco probable que explique la menor prevalencia de COVID-19 grave en pacientes pediátricos. Fumar no parece ser una característica importante en la patogénesis de COVID-19 en adultos.³

Es importante tener en cuenta que una gran parte de la evidencia científica hasta ahora se originó en China, y es posible que los factores específicos de cada país difieran de los niños en otros países. Estos incluyen diferencias en la guardería y el estado nutricional y en qué medida los niños entran en contacto con personas enfermas.

Una declaración de consenso de expertos publicada por el diario mundial de pediatría³² a fines de enero de 2020 incluyó una serie de recomendaciones (Tabla 1). Sin embargo, estos se basaron claramente en los hallazgos de los adultos. Es probable que estudios más recientes en niños con COVID-19 tengan un impacto en futuras recomendaciones. Por ejemplo, las recomendaciones pediátricas actuales en China no reflejan el curso de la enfermedad más leve y los diferentes hallazgos de laboratorio observados en los niños.^{17,32} Por lo tanto, se puede cuestionar si los niños con COVID-19 leve, marcadores inflamatorios normales y niveles normales de oxígeno realmente deberían someterse a tomografía computarizada o radiografía de tórax.

Aunque los datos son escasos, parece haber poca, si es que hay alguna, transmisión intrauterina vertical de madres embarazadas a recién nacidos.¹⁰ La sangre del cordón umbilical y el tejido placentario en madres positivas para COVID-19 han sido negativos para SARS-CoV-2,^{dieciséis} y en una pequeña serie de 30 descendientes ninguno de los sujetos desarrolló COVID-19.³⁰

Sin embargo, vale la pena señalar que muchos de estos niños fueron entregados por cesárea. Hasta qué punto la hipoxemia materna en el parto de las madres puede conducir a la asfixia intrauterina y el parto prematuro en la descendencia parece ser desconocido.

Ha habido informes de recién nacidos que dieron positivo a COVID-19 después de haber nacido madres que también dieron positivo.^{dieciséis} Los neonatólogos y obstetras chinos han propuesto recientemente cómo prevenir y controlar las infecciones por COVID-19 en los recién nacidos.^{22,38,60} Hasta ahora, no ha habido informes de transmisión de COVID-19 dentro de las unidades de cuidados intensivos neonatales, pero aunque los niños parecen tener menos síntomas que los pacientes adultos, los recién nacidos también pueden sufrir dificultad respiratoria y es probable que transmitan la enfermedad si están enfermos.⁸

La principal fortaleza de este estudio fue que utilizó bases de datos bien establecidas y términos de búsqueda de gran alcance para recoger tantos estudios como fuera posible hasta el 18 de marzo de 2020. La principal limitación fue que no pudimos leer el texto completo de algunos de los estudios chinos identificados, pero tuvieron que basarse en resúmenes o publicaciones en inglés que hacían referencia a artículos publicados en chino.

5 | CONCLUSIÓN

En conclusión, esta revisión identificó 45 estudios relevantes sobre COVID-19 en niños y la mayoría de los datos provenían de China. Muchos de estos estudios parecían superponerse con respecto a los datos que

presentado, y algunos de los niños que fueron diagnosticados con COVID-19 no tuvieron sus diagnósticos verificados por pruebas de laboratorio. Esto tiene implicaciones para el pronóstico. Por ejemplo, dong

et al encontrado que los niños con sospechoso COVID-19 tenía una enfermedad más grave que aquellos con enfermedad confirmada por laboratorio. Esto sugiere que una serie de casos sospechosos de COVID-19 pueden haber sido causados por otros patógenos,¹⁴ y aún puede ser demasiado temprano para concluir que los niños pequeños tienen un COVID-19 más grave que los niños mayores.

Nuestros hallazgos clave fueron que el curso de la enfermedad en COVID-19 pediátrico fue más leve que en adultos, los niños tuvieron un mejor pronóstico y las muertes fueron extremadamente raras.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a los dos bibliotecarios de la Biblioteca de la Universidad del Instituto Karolinska en Estocolmo, Suecia, que realizaron la búsqueda de literatura.

CONFLICTOS DE INTERÉS

El autor está coordinando un estudio no relacionado en nombre del Registro Sueco de Calidad de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal que ha recibido financiación de la Corporación Janssen.

Referencias

- Zhu NA, Zhang D, Wang W, et al. Un nuevo coronavirus de pacientes con neumonía en China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382 (8): 727-733.
- Dong E, Du H, Gardner L. Un tablero interactivo basado en la web para rastrear COVID-19 en tiempo real. *Lancet Infect Dis.* 2020. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30120-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30120-1)
- Guan WJ, Ni ZY, Hu YU, et al. Características clínicas de la enfermedad por coronavirus 2019 en China. *N Engl J Med.* 2019; 2020.
- Li Q, Guan X, Wu P y col. Dinámica de transmisión temprana en Wuhan, China, de una nueva neumonía infectada por coronavirus. *N Engl J Med.* 2020; 382: 1199-1207.
- Anónimo COVID-19 en niños: caracterización inicial de la enfermedad pediátrica. *Pediatría.* 2020; 16:16.
- Bajema KL, Oster AM, McGovern OL, et al. Personas evaluadas para el nuevo coronavirus 2019 - Estados Unidos, enero de 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69: 166-170.
- Cai J, Xu J, Lin D, y col. Una serie de casos de niños con nueva infección por coronavirus 2019: características clínicas y epidemiológicas. *Clin Infect Dis.* 2020; 28: 28.
- Cao Q, Chen YC, Chen CL y col. Infección por SARS-CoV-2 en niños: dinámica de transmisión y características clínicas. *J Formos Med Assoc.* 2020; 119: 670-673.
- Caselli D, Arico M. 2019-nCoV: ¿educado con los niños? *Rep. Pediatría* 2020; 12: 8495.
- Chen H, Guo J, Wang C, et al. Características clínicas y potencial de transmisión vertical intrauterina de la infección por COVID-19 en nueve mujeres embarazadas: una revisión retrospectiva de los registros médicos. *Lanceta.* 2020; 395: 809-815.
- Chen ZM, Fu JF, Shu Q. Nuevo coronavirus: nuevos desafíos para los pediatras. *World J Pediatr.* 2020; 10:10.
- Chen ZM, Fu JF, Shu Q, et al. Diagnóstico y recomendaciones de tratamiento para la infección respiratoria pediátrica causada por el nuevo coronavirus 2019. *World J Pediatr.* 2020; 05: 05.
- Cui Y, Tian M, Huang D, et al. Una niña de 55 días de edad infectada con COVID-19: que presenta neumonía, daño hepático y daño cardíaco. *J Infect Dis.* 2020; 17:17.

14. Dong Y, Mo XI, Hu Y, et al. Características epidemiológicas de 2143 pacientes pediátricos con enfermedad por coronavirus 2019 en China. *Pediatría*. 2020; 16:16.
15. Hageman JR. La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). *Pediatría*. 2020; 49: e99-e100.
16. Han Y, Yang H. La transmisión y el diagnóstico de la nueva enfermedad por infección por coronavirus de 2019 (COVID-19): una perspectiva china. *J Med Virol*. 2020; 06: 06.
17. Henry BM, Lippi G, Plebani M. Anormalidades de laboratorio en niños con nueva enfermedad por coronavirus 2019. *Clin Chem Lab Med*. 2020; 16:16.
18. Ji LN, Chao S, Wang YJ, et al. Características clínicas de pacientes pediátricos con COVID-19: un informe de dos casos de conglomerados familiares. *World J Pediatr*. 2020; 16:16.
19. Kam KQ, Yung CF, Cui L, et al. Un bebé sano con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) con alta carga viral. *Clin Infect Dis*. 2020; 28: 28.
20. Lai CC, Liu YH, Wang CY y col. Estado de portador asintomático, enfermedad respiratoria aguda y neumonía por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2): hechos y mitos. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020; 04: 04.
21. Lee PI, Hu YL, Chen PY y col. ¿Son los niños menos susceptibles al COVID-19? *J Microbiol Immunol Infect*. 2020; 25: 25.
22. Li F, Feng ZC, Shi Y. Propuesta para la prevención y el control de la nueva enfermedad por coronavirus de 2019 en recién nacidos. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2020; 04: 04.
23. Li W, Cui H, Li K, y col. Tomografía computarizada de tórax en niños con infección respiratoria COVID-19. *Pediatr Radiol*. 2020; 11: 11.
24. Liu H, Liu F, Li J, y col. Características clínicas y de imágenes de CT de la neumonía COVID-19: enfoque en mujeres embarazadas y niños. *J Infect*. 2020; 11: 11.
25. Liu W, Zhang QI, Chen J, et al. Detección de COVID-19 en niños a principios de enero de 2020 en Wuhan, China. *N Engl J Med*. 2020; 12: 12.
26. Lu Q, Shi Y. Enfermedad por coronavirus (COVID-19) y neonato: lo que el neonatólogo necesita saber. *J Med Virol*. 2020; 01: 01.
27. Ma XL, Chen Z, Zhu JJ, et al. Estrategias de manejo de la ictericia neonatal durante el brote de la enfermedad por coronavirus 2019. *World J Pediatr*. 2020; 28: 28.
28. Rasmussen SA, Smulian JC, Lednický JA, et al. Enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) y embarazo: lo que los obstetras deben saber. *Soy J. Obstet Gynecol*. 2020; 24: 24.
29. Rothan HA, Byrareddy SN. La epidemia y la patogénesis del brote de la enfermedad por coronavirus (COVID-19). *J Autoimmun*. 2020; 102433.
30. Schwartz DA. Un análisis de 38 mujeres embarazadas con COVID-19, sus recién nacidos y la transmisión materno-fetal de SARS-CoV-2: infecciones por coronavirus materno y resultados del embarazo. *Arch Pathol Lab Med*. 2020; 17:17.
31. Schwartz DA, Graham AL. Posibles resultados maternos e infantiles del coronavirus (Wuhan) 2019-nCoV que infecta a mujeres embarazadas: lecciones del SARS, MERS y otras infecciones por coronavirus humanos. *Virus*. 2020; 12:10.
32. Shen K, Yang Y, Wang T y col. Diagnóstico, tratamiento y prevención de la nueva infección por coronavirus 2019 en niños: declaración de consenso de expertos. *World J Pediatr*. 2020; 07: 07.
33. Shen KL, Yang YH. Diagnóstico y tratamiento de la nueva infección por coronavirus 2019 en niños: un problema apremiante. *World J Pediatr*. 2020; 05: 05.
34. Sun K, Chen J, Viboud C. Análisis epidemiológico temprano del brote de la enfermedad por coronavirus basado en datos de crowdsourcing: un estudio observacional a nivel de población. *Lancet Dig Health*. 2020; 2: e201-e208.
35. Tang AN, Tong ZD, Wang HL, y col. Detección de nuevos coronavirus por RT-PCR en muestras de heces de niños asintomáticos, China. *Emerg Infect Dis*. 2020; 26:17.
36. Equipo C-NIRS. COVID-19, Australia: informe epidemiológico 6 (semana de informes que finaliza a las 19:00 AEDT del 7 de marzo de 2020). *Commun Dis Intell*. 2018; 2020: 11.
37. Wang G, Zhang Y, Zhao J, et al. Mitigar los efectos del confinamiento en el hogar en los niños durante el brote de COVID-19. *Lanceta*. 2020; 04: 04.
38. Wang L, Shi Y, Xiao T, et al. Consenso de expertos chinos sobre el manejo perinatal y neonatal para la prevención y el control de la nueva infección por coronavirus de 2019 (primera edición). *Ann Trans Med*. 2020; 8: 47.
39. Wang S, Guo L, Chen L, et al. Informe de un caso de infección neonatal por COVID-19 en China. *Clin Infect Dis*. 2020; 12: 12.
40. Wang Y, Zhu LQ. Recomendaciones de atención farmacéutica para tratamientos antivirales en niños con enfermedad por coronavirus 2019. *World J Pediatr*. 2020; 12: 12.
41. Wei M, Yuan J, Liu YU, et al. Nueva infección por coronavirus en bebés hospitalizados menores de 1 año en China. *JAMA*. 2020; 14: 14.
42. Xia W, Shao J, Guo YU, et al. Características clínicas y de TC en pacientes pediátricos con infección por COVID-19: diferentes puntos de los adultos. *Pediatr Pulmonol*. 2020; 05: 05.
43. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, y col. Hallazgos clínicos en un grupo de pacientes infectados con el nuevo coronavirus 2019 (SARSCov-2) fuera de Wuhan, China: serie de casos retrospectivos. *BMJ*. 2020; 368: m606.
44. Yang C, Li C, Wang S, et al. Estrategias clínicas para tratar el cáncer pediátrico durante el brote de la nueva infección por coronavirus de 2019. *Cáncer de sangre pediátrico*. 2019; 2020: e28248.
45. Yang PU, Liu P, Li D, et al. Enfermedad del virus Corona 2019, ¿una amenaza creciente para los niños? *J Infect*. 2020; 03: 03. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.024>.
46. Zhang L, Liu Y. Intervenciones potenciales para nuevos coronavirus en China: una revisión sistemática. *J Med Virol*. 2020; 92: 479-490.
47. Zhao S, Ling K, Yan H, et al. Manejo anestésico de pacientes con sospecha o confirmación de nueva infección por coronavirus 2019 durante los procedimientos de emergencia. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020; 28: 28.
48. Zhu H, Wang L, Fang C, et al. Análisis clínico de 10 neonatos nacidos de madres con neumonía 2019-nCoV. *Transl*. 2020; 9: 51-60.
49. Zhang Y. Las características epidemiológicas de un brote de nuevas enfermedades por coronavirus de 2019 (COVID-19) - China, 2020. Chinese Journal of Epidemiology (por el nuevo equipo de epidemiología de respuesta a emergencias de neumonía por coronavirus). 2020.
50. Livingston E, enfermedad de Bucher K. Coronavirus 2019 (COVID-19) en Italia. *JAMA*. 2020.
51. Bialek S, Boundy E, Bowen V, et al. Resultados graves entre pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) - Estados Unidos, del 12 de febrero al 16 de marzo de 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69: 343-346.
52. Lu X, Zhang L, Du H, et al. Infección por SARS-CoV-2 en niños. *N Engl J Med*. 2020.
53. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Características epidemiológicas y clínicas de 99 casos de neumonía por coronavirus novedosa de 2019 en Wuhan, China: un estudio descriptivo. *Lanceta*. 2020; 395: 507-513.
54. OMS. Informe de la Misión Conjunta OMS-China sobre la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). (<https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>; consultado: 19 de marzo de 2020), 2020.
55. Sprang G, Silman M. Trastorno de estrés posttraumático en padres y jóvenes después de desastres relacionados con la salud. *Desastres Med Preparación para la salud pública*. 2013; 7: 105-110.
56. Li R, Pei S, Chen B y col. La infección sustancial no documentada facilita la rápida diseminación del nuevo coronavirus (SARS-CoV2). *Ciencias*. 2020.

57. Huang C, Wang Y, Li X y col. Características clínicas de los pacientes infectados con el nuevo coronavirus 2019 en Wuhan. *China. Lanceta*. 2020; 395: 497-506
58. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Estructura de Cryo-EM del pico 2019-nCoV en la conformación de prefusión. *Ciencias*. 2020; 367: 1260-1263.
59. Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolución del sistema inmune en humanos desde la infancia hasta la vejez. *Proc Biol Sci*. 1821; 2015: 20143085.
60. Liang H, Acharya G. Enfermedad del nuevo virus corona (COVID-19) en el embarazo: ¿Qué recomendaciones clínicas seguir? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020; 99: 439-442.

INFORMACIÓN DE SOPORTE

Puede encontrar información de respaldo adicional en línea en la sección Información de respaldo.

Cómo citar este artículo: Ludvigsson JF. La revisión sistemática de COVID-19 en niños muestra casos más leves y un mejor pronóstico que los adultos. *Acta Paediatr*. 2020; 00: 1–8. <https://doi.org/10.1111/apa.15270>