

# **REPORTE BREVE N° 39**

## **CURSO CLÍNICO DE LA COVID-19 EN NIÑOS**

*Última actualización: 17 de Agosto de 2020*

## **EQUIPO REDACTOR**

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – sub gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza – director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.
4. Yuani Miriam Roman Morillo - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI – EsSalud.

## **FUENTE DE FINANCIAMIENTO**

Seguro Social de Salud – EsSalud.

## **CITACIÓN**

IETSI - EsSalud. Curso clínico de la COVID-19 en niños. Reporte Breve N° 39. Lima-Perú. 2020.

## INTRODUCCIÓN

Los primeros datos provenientes de China sugirieron que los casos de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en la población pediátrica serían más leves que en los adultos; además los niños (menores 18 años) experimentarían diferentes síntomas en comparación a los adultos. Sin embargo, los síntomas del COVID-19 en niños son similares a los de los adultos, aunque se ha reportado que, comparado con los adultos infectados, son menos los niños que desarrollan síntomas (CDC Wkly Rep, Zimmermann). Según los datos disponibles, la COVID-19 parece ser más leve en los niños que en los adultos, se han reportado algunos pocos casos severos (Mehta 2020).

Entre los 2572 casos confirmados por laboratorio en niños menores de 18 años reportados a los CDC de los Estados Unidos hasta el 2 de abril del 2020, la mediana de edad fue 11 años (rango: 0-17 años) y el 57% de los casos eran varones (CDC Wkly Rep). Según las series de casos de China, la mediana de edad de los niños afectados fue aproximadamente de 7 años (rango: 1 día – 18 años); los niños fueron afectados ligeramente más que las niñas (57 - 60 % de los casos) (Dong 2020 y Lu X 2020).

Entre los síntomas más comúnmente reportados en niños se encuentra la fiebre y la tos (Lu X, CDC Wkly Rep, Parri). En una serie de casos en los Estados Unidos, se obtuvo información acerca de los síntomas en 291 niños, el 56% tuvo fiebre, el 54% tos y el 13% dificultad para respirar; asimismo, el 73% de los niños afectados tuvo al menos uno de esos síntomas (CDC Wkly Rep).

En otra serie de 1391 niños del hospital en China, 171 (12%) tuvieron infección confirmada por SARS-CoV-2 (Lu X). Aproximadamente el 16% de los niños con infección confirmada fueron asintomáticos, el 19% tuvieron infección del tracto respiratorio superior y el 65% neumonía confirmada. La fiebre se presentó en aproximadamente el 42%. Otros síntomas de esta serie de casos incluyeron a la tos (49%) y el eritema de la faringe (46%). Los síntomas menos comunes fueron la fatiga, congestión o rinorrea nasal, diarrea y vómitos. Se han reportado similares manifestaciones clínicas en series más pequeñas procedentes de China e Italia (Parri y Qiu). Algunos niños presentan solo síntomas gastrointestinales (Dong). También se han reportado otros síntomas adicionales como en los adultos e incluyen a los escalofríos, mialgia, cefalea y pérdida del gusto y olfato (Tong).

Se han reportado con menos frecuencia los hallazgos cutáneos y no están bien caracterizados; entre ellos incluyen a las erupciones maculopapulares, vesiculares, tipo urticaria y livedo reticularis transitoria (Parri, Galvan Casas, Recalcati y Manalo). Los nódulos rojo-purpúreos en los dígitos distales (también llamado “dedos de COVID”) de similar apariencia al pernio (chilblains) son descritos predominantemente en niños y

adultos jóvenes, aunque la asociación con COVID-19 aún no ha sido claramente establecida (Galvan Casas, Recalcati, Manalo, Alramthan, Kolivras, de Masson).

Las radiografías de tórax pueden ser poco informativas o mostrar consolidación bilateral (Guan y Myers). En una serie de 171 pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2, los hallazgos en la tomografía axial computarizada (TAC) de tórax incluyeron opacidad en vidrio esmerilado en el 33%, infiltrados en parches local en el 19%, infiltrado en parches bilateral en el 12% y anomalías intersticiales en el 1% (Lu X).

## **FRECUENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD SEVERA EN NIÑOS**

Aunque se han reportado casos severos de COVID-19 en niños, incluyendo casos fatales, la mayoría de los niños parecen tener una enfermedad asintomática, leve o moderada y se recuperan dentro de una a dos semanas desde el inicio de la enfermedad (Dong Lu X Mehta, Qiu, Castagnoli, Cai, Liu W, Coronado M, Patel, Shekerdeman). En una serie de 2135 niños en China que incluyó a 728 niños con enfermedad confirmada por laboratorio de COVID-19, aproximadamente el 55% de todos los casos fueron leves o asintomáticos, el 40% de los casos fueron moderados (p.ej. evidencia clínica o radiográfica de neumonía sin hipoxemia), el 5% fueron severos (p.ej. disnea, cianosis central, hipoxemia) y menos del 1% fueron casos críticos (p.ej. síndrome de dificultad respiratoria aguda-SDRA, falla respiratoria, shock) (Dong). Entre los 376 niños menores de 1 año con información disponible, aproximadamente el 11% tuvo enfermedad severa o crítica. Estos hallazgos deben ser interpretados con cautela, debido a que muchos de los casos severos y críticos no fueron confirmados por laboratorio y podrían haber sido causados por otras infecciones respiratorias.

Los niños menores de 1 año y los niños con ciertas condiciones serias de base, parecen estar en mayor riesgo de enfermedad severa (CDC Wkly Rep). El CDC COVID-NET brinda información acerca de las condiciones médicas de base según la edad (COVID-NET), aunque no existe evidencia robusta respecto a las condiciones médicas de base asociadas con enfermedad severa.

Entre los 345 niños de los Estados Unidos con COVID-19 confirmado por laboratorio y con información completa respecto a las enfermedades de base, el 23% de ellos tenían una condición médica subyacente. Las condiciones médicas de base más frecuentemente reportadas fueron (CDC Wkly Rep): enfermedad pulmonar crónica (incluyendo el asma moderada a severa), enfermedad cardiovascular, inmunosupresión (p.ej. relacionadas con cáncer, quimioterapia, radioterapia, trasplantes de órganos sólidos o de células hematopoyéticas, altas dosis de corticoides).

En un estudio transversal de 48 niños ingresados en la UCI en Norte América, 40 niños tenían una condición de base (Sherkerdemian). Las condiciones de base más comunes fueron: medicamento complejas (definido como la dependencia al apoyo técnico en asociación con retraso del desarrollo y/o anomalías genéticas) en diecinueve (40%) de ellas, supresión inmune o malignidad en once (23%), obesidad en siete (15%) y diabetes en cuatro (8%), entre otras. Aunque la inmunosupresión ha sido reportada como una condición de base en niños con enfermedad COVID-19 severa en algunas series, la relación entre el compromiso inmune y la severidad de la enfermedad COVID-19 no ha sido bien establecida.

En una revisión de 178 niños con cáncer de una institución en la ciudad de New York City, 20 fueron positivos a SARS-CoV-2, y solo uno requirió ser hospitalizado (en no críticos) por síntomas relacionados con COVID-19 (Boulad). El COVID-19 fue similarmente leve en las encuestas de niños que desarrollaron COVID-19 mientras recibían medicación inmunosupresora para enfermedad del riñón o enfermedad inflamatoria del intestino (Marlais y Turner).

El por qué el COVID-19 parece ser menos común y menos grave que en los adultos, aun no es claro. Algunas consideraciones incluyen una respuesta inmune menos intensa al virus en niños comparado con los adultos; se cree que el síndrome de liberación de citoquinas es importante en la patogénesis de los casos severos de la infección (Mehta y Yonker). Otra explicación es que, la interferencia viral en el tracto respiratorio de los niños conduce a una menor carga viral en los niños. Finalmente, el receptor del virus SARS-CoV-2 es el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2, el cual puede ser expresado de manera diferente en el tracto respiratorio de los niños comparado con los adultos (Dong, Ludvigsson, Brodin y Bunyavanich).

Una minoría de niños con COVID-19 requieren ser hospitalizados y muy pocos requieren cuidados en UCI (Lu, CDC, Grasselli). En una serie de casos, la hospitalización y el ingreso al UCI fueron más comunes en los niños con condiciones médicas de base y en niños menores de 1 año, aunque la hospitalización de los niños pequeños podría no reflejar la severidad de la enfermedad.

Entre los 2572 casos confirmados por laboratorio de COVID-19 en niños menores de 18 años reportados por el CDC el 12 de abril del 2020, la tasa estimada de hospitalización varió entre el 6% y 20% y la tasa estimada de ingreso a la UCI varió entre 0.58% a 2 %. En otra serie de 171 niños en China con infección confirmada por SARS-CoV-2, tres niños requirieron ingreso a la UCI, así como ventilación mecánica; todos tenían condiciones médicas pre existentes (específicamente, hidronefrosis, leucemia e intususcepción) (Lu). Para el 8 de marzo del 2020, el 87% de los niños habían sido dados de alta y uno falleció cuatro semanas después de ser hospitalizado (un niño de 10 meses con intususcepción concomitante y que desarrollo falla de múltiples órganos).

En un estudio procedente de la región de Lombardía, Italia, solo 4 de 1591 pacientes (<1%) ingresados a la UCI con COVID-19 eran menores de 20 años (Grasselli).

## **SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO EN NIÑOS (MIS-C)**

El MIS-C es una condición rara pero severa, asociada con COVID-19 que ha sido reportado en niños en Europa y Norteamérica. La definición de MIS-C incluye los siguientes criterios: enfermedad severa que requiere hospitalización, fiebre, evidencia de inflamación o compromiso multisistémico y confirmación de infección por SARSCoV-2 (PCR o prueba de anticuerpos durante la hospitalización) o asociación epidemiológica con una persona con COVID-19 (CDC). La asociación epidemiológica se refiere a la exposición con una persona con sospecha de COVID-19 dentro de las cuatro semanas antes de empezar los síntomas de MIS-C.

Las características clínicas del MIS-C son similares a la enfermedad de Kawasaki, síndrome de shock de la enfermedad de Kawasaki y síndrome de shock tóxico. Ellos incluyen fiebre persistente, hipotensión, síntomas gastrointestinales, rash, miocarditis y hallazgos de laboratorio asociados con incremento de la inflamación; pueden faltar los síntomas respiratorios.

Feldstein et al., describieron una serie de 186 pacientes menores de 21 años que cumplieron con los criterios de MIS-C asociada con infección por SARS-CoV-2 en USA. La mayoría de los pacientes (71%) tenían al menos compromiso de cuatro órganos, los más comunes fueron el gastrointestinal (92%) y cardiovascular (80%). La mayoría de los pacientes (70%) tenían antecedente de infección o infección concurrente confirmado por laboratorio y la mayoría no tenían condiciones médicas de base. El compromiso vascular fue el más común, con el requerimiento de apoyo vasopresor en la mitad de los afectados y uno de cada doce presentaron aneurismas de las arterias coronarias. La mayoría de los pacientes fueron ingresados a la UCI y el 20% requirieron ventilación mecánica. La mediana de la hospitalización fue de 7 días y la mortalidad fue muy baja (4 pacientes, 2%).

Otra serie publicada por Toubiana et al; reportaron a 21 niños admitidos con características de Kawasaki en París. La mediana de edad fue 8 años y la mayoría (81%) requirió de UCI. Todos los pacientes tenían síntomas gastrointestinales al inicio de la enfermedad y altos niveles de marcadores inflamatorios. La mayoría (90%) tenían evidencia de infección reciente por SARS-CoV-2 (PCR en 8/21, anticuerpos en 19/21). El desenlace clínico fue favorable en todos los pacientes. Se detectó dilataciones de la arteria coronaria moderada en el 5% de los pacientes y todos se fueron de alta a sus casas.

La evidencia que apoya una relación causal con el SARS-CoV-2 incluye una fuerte asociación temporal con la actividad del COVID-19, la confirmación de la infección con SARS-CoV-2 por medio de la prueba de PCR o de anticuerpos en la mayoría de los pacientes y las manifestaciones de inflamación intensa similar a los pacientes adultos con COVID-19. Casi la tercera parte de los pacientes fueron negativos a SARS-CoV-2 por PCR, pero tenían anticuerpos detectables. En un pequeño subgrupo de pacientes de esta serie, se reportó una mediana de 25 días entre el inicio de los síntomas de COVID-19 y la hospitalización por MIS-C.

Aunque no es suficiente para establecer la causalidad, estos hallazgos sugieren que una importante proporción de pacientes en esta serie estaban infectados con SARS-CoV-2 al menos una o dos semanas antes del inicio del MIS-C. La mayoría de los pacientes (60%) no cumplían o solo parcialmente los criterios de la enfermedad de Kawasaki. Aunque tanto la enfermedad de Kawasaki como el MIS-C tienen compromiso cardiovascular, la naturaleza de este compromiso parece diferir entre estas dos entidades. Feldstein et al., observaron que casi el 50% de los pacientes tuvo compromiso pulmonar grave y que requieren de tratamiento vasopresor. En la enfermedad de Kawasaki, esta afectación severa se observa en el 5% de los niños. Los aneurismas de la arteria coronaria son comunes en la enfermedad de Kawasaki y afecta casi a la cuarta parte de los pacientes dentro de las 3 semanas de iniciada la enfermedad. En la serie de Feldstein et al., las dilataciones de la arteria coronaria se reportaron en el 9% de los pacientes, aunque se debe mencionar que no se realizaron imágenes de evolución después del alta. Por ello, hasta que se conozca más acerca de las secuelas cardíacas a largo plazo del MIS-C, los médicos seguirán usando las guías de seguimiento de la enfermedad de Kawasaki con ecocardiografías en una o dos semanas.

## CONCLUSIONES

El número estudios que exploran el curso clínico del COVID-19 en niños, disponibles al 17 de agosto del 2020, aún es escaso. En general, la evidencia identificada sugiere que la enfermedad COVID-19 es generalmente una enfermedad leve en los niños. Sin embargo, una pequeña proporción de ellos, especialmente entre aquellos con comorbilidades, desarrollará síntomas severos que requieren admisión a UCI y ventilación mecánica, aunque la tasa de letalidad es baja. Se ha reportado en Europa y Norteamérica una asociación entre el COVID-10 y el síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C), que es una condición rara pero severa. Futuras investigaciones informarán sobre si esta relación entre la infección por SARS-CoV-2 y el MIS-C es causal, y de ser así, además informar sobre los mecanismos por los que se da esta relación y sus implicancias terapéuticas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12-April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:422.
- Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39:355.
- Mehta NS, Mytton OT, Mullins EWS, et al. SARS-CoV-2 (COVID-19): What do we know about children? A systematic review. *Clin Infect Dis* 2020.
- Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med* 2020; 382:1663.
- Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics* 2020.
- Paret M, Lighter J, Pellett Madan R, et al. SARS-CoV-2 infection (COVID-19) in febrile infants without respiratory distress. *Clin Infect Dis* 2020.
- Feld L, Belfer J, Kabra R, et al. A case series of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) in three febrile infants in New York. *Pediatrics* 2020 (prepublication release).
- Parri N, Lenge M, Buonsenso D, Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. Children with COVID-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. *N Engl J Med* 2020.
- Qiu H, Wu J, Hong L, et al. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020.
- Tong JY, Wong A, Zhu D, et al. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020; :194599820926473.
- Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol* 2020.
- Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34: e212.
- Manalo IF, Smith MK, Cheeley J, Jacobs R. A dermatologic manifestation of COVID-19: Transient livedo reticularis. *J Am Acad Dermatol* 2020.
- Alamthan A, Aldaraji W. Two cases of COVID-19 presenting with a clinical picture resembling chilblains: first report from the Middle East. *Clin Exp Dermatol* 2020.
- Kolivras A, Dehavay F, Delplace D, et al. Coronavirus (COVID-19) infection-induced chilblains: A case report with histopathologic findings. *JAAD Case Rep* 2020.

- De Masson A, Bouaziz JD, Sulimovic L, et al. Chilblains are a common cutaneous finding during the COVID-19 pandemic: a retrospective nationwide study from France. *J Am Acad Dermatol* 2020.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382:1708.
- Myers LC, Parodi SM, Escobar GJ, Liu VX. Characteristics of Hospitalized Adults With COVID-19 in an Integrated Health Care System in California. *JAMA* 2020.
- Castagnoli R, Votto M, Licari A, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Children and Adolescents: A Systematic Review. *JAMA Pediatr* 2020.
- Cai J, Xu J, Lin D, et al. A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis* 2020.
- 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; 382:1370.
- Coronado Munoz A, Nawaratne U, McMann D, et al. Late-Onset Neonatal Sepsis in a Patient with COVID-19. *N Engl J Med* 2020; 382: e49.
- Patel PA, Chandrakasan S, Mickells GE, et al. Severe Pediatric COVID-19 Presenting With Respiratory Failure and Severe Thrombocytopenia. *Pediatrics* 2020.
- Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, et al. Characteristics and Outcomes of Children With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units. *JAMA Pediatr* 2020.
- CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12-April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:422.
- COVID-NET. A weekly summary of US COVID-19 hospitalization data. Available at: [https://gis-cdc-gov.ccmmain.ohionet.org/grasp/COVIDNet/COVID19\\_5.html](https://gis-cdc-gov.ccmmain.ohionet.org/grasp/COVIDNet/COVID19_5.html)
- Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, et al. Characteristics and Outcomes of Children With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units. *JAMA Pediatr* 2020.
- Boulad F, Kamboj M, Bouvier N, et al. COVID-19 in Children With Cancer in New York City. *JAMA Oncol* 2020.
- Marlais M, Wlodkowski T, Vivarelli M, et al. The severity of COVID-19 in children on immunosuppressive medication. *Lancet Child Adolesc Health* 2020.
- Turner D, Huang Y, Martín-de-Carpi J, et al. COVID-19 and Paediatric Inflammatory Bowel Diseases: Global Experience and Provisional Guidance (March 2020) from the Paediatric IBD Porto group of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020.

Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. JAMA 2020.

Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet 2020; 395:1033.

Yonker LM, Shen K, Kinane TB. Lessons unfolding from pediatric cases of COVID-19 disease caused by SARS-CoV-2 infection. Pediatr Pulmonol 2020; 55:1085.

Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. Acta Paediatr 2020; 109:1088.

Brodin P. Why is COVID-19 so mild in children? Acta Paediatr 2020; 109:1082.

Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults. JAMA 2020.

Centers for Disease Control and Prevention. Emergency preparedness and response: multisystem inflammatory síndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Health advisory (<https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>).