

Manifestaciones clínicas de COVID-19 en Pediatría *Clinical manifestations of COVID-19 in Pediatrics*

Comité Nacional de Infectología

Características del virus

La infección por este virus causa una enfermedad aguda, principalmente respiratoria, denominada COVID-19 (*coronavirus disease-2019*). Los coronavirus pertenecen a la familia *Coronaviridae* y corresponden a virus con genoma ARN de monohebra y polaridad positiva de aproximadamente 30 kb. Su estructura es de virus envuelto, con manto viral lipídico, donde se insertan glicoproteínas, como la proteína S (Spike). El nuevo coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (*severe acute respiratory syndrome -SARS-CoV-2-*) pertenece al género beta coronavirus, al igual que SARS-CoV (responsable de la epidemia de SARS en Asia durante los años 2002-2003) con cuyo genoma tiene aproximadamente el 70 % de homología. Es importante mencionar que SARS-CoV-2 es un virus diferente a los coronavirus responsables de cuadros respiratorios altos (HCoV-O43; HCoV-HKU1; HCoV-229E y HCoV-NL63) y al de Medio Oriente (MERS-CoV).

En cuanto al ciclo replicativo, la adsorción de SARS-CoV-2 se inicia tras la unión de la proteína S viral a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2) presente en el epitelio respiratorio, en especial en tracto respiratorio bajo. El ciclo replicativo se traduce en lisis celular y una tormenta inflamatoria que determina la evolución y gravedad de COVID-19.

Transmisión y características clínicas de COVID-19

El principal mecanismo de transmisión es persona a persona al toser, hablar o estornudar, a través

del contacto directo por gotitas (hasta 1 metro de distancia), también por fomites y posiblemente por transmisión fecal-oral. Además, tiene capacidad de transmitirse por aerosoles en procedimientos invasivos como intubación endotraqueal, aspiración de secreciones y toma de exámenes respiratorios. Experimentalmente se ha descrito una persistencia prolongada del virus en aerosoles (hasta 3 horas) y en superficies (cobre: 8 horas; cartón: 24 horas; acero: 24-48 horas; plástico: 72 horas).

Con respecto al período de transmisión, en inmunocompetentes con cuadros leves, se ha descrito que se extiende desde 1 a 2 días previos al inicio de los síntomas hasta 8 a 14 días después del comienzo de estos. En pacientes con COVID-19 de evolución grave o crítica, se ha detectado un período de excreción viral más prolongado, hasta 30 días posterior al inicio de los síntomas. No existen datos acerca del período de excreción en inmunocomprometidos.

Los niños representan el 2 % del total de los afectados tanto en series chinas como europeas (incluyen hasta los 17 años de edad); sin embargo cifras recientes en nuestro país muestran porcentajes cercanos al 15 % (incluyen hasta los 19 años).

El promedio del período de incubación es de 5 a 6 días (desde 2 a 14 días) y en pacientes pediátricos puede extenderse hasta 24 días. El paciente puede estar asintomático o tener un cuadro leve con fiebre (el 50-60 %) y tos seca (el 38 %); pocos tienen síntomas respiratorios altos como rinorrea, congestión nasal y dolor de garganta. Aproximadamente el 15 % de los pacientes tienen síntomas gastrointestinales tales como dolor

abdominal, vómitos y diarrea. También se han descrito numerosas manifestaciones cutáneas. Uno de los hallazgos que parece diferenciar el COVID-19 de otros virus respiratorios es el compromiso vascular distal de los dedos, de características similares al eritema pernio y con una aparición mediana de 10 días posterior al inicio de los síntomas respiratorios. Se han descrito también exantemas eritematosos generalizados, urticaria y presencia de vesículas cutáneas.

En general los niños tienen una evolución clínica favorable y se recuperan en 1 o 2 semanas desde el comienzo de la enfermedad. Una serie de 9 niños menores de 1 año muestra también la buena evolución clínica en este grupo etario; se destaca que ningún niño de esta serie requirió ingreso en cuidados intensivos (UCIP) ni asistencia respiratoria mecánica.

Los casos de enfermedad moderada se presentan como una neumonía con imágenes pulmonares con un patrón característico. Los casos graves y críticos, con requerimiento de ventilación mecánica (VM), han sido excepcionales en pediatría y se asocian a pacientes con comorbilidad o a niños menores de 1 año. Los datos actuales sugieren que del total de infectados, el 18 % de los adultos y el 6 % de los

niños tendrían una evolución grave o crítica.

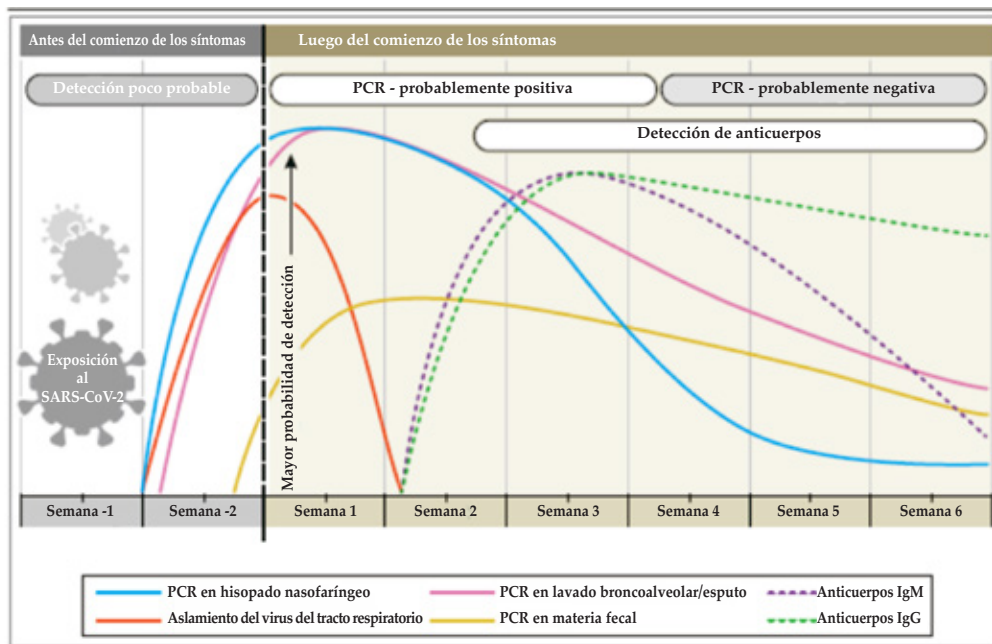
Se ha reportado en varias oportunidades la co-infección viral con otros virus respiratorios sobre todo durante la estación de invierno como virus sincitial respiratorio (VSR), influenza A y B, rinovirus, parainfluenza y adenovirus.

Múltiples publicaciones recientes han descrito cuadros clínicos de hiper-inflamación y vasculitis en niños, que se manifiestan en concordancia o posteriormente a la infección por SARS-CoV-2. Estos cuadros se han denominado síndrome de inflamación multisistémica pediátrica (SIMP) y enfermedad de Kawasaki post-COVID-19; dentro de sus manifestaciones se encuentran: compromiso hemodinámico, shock mixto, compromiso gastrointestinal y/o respiratorio, compromiso miocárdico con o sin alteraciones del ritmo cardíaco, falla renal y compromiso neurológico. Ante la sospecha de SIMP o enfermedad de Kawasaki con PCR para COVID-19 negativa, se sugiere complementar el estudio diagnóstico con serología para SARS-CoV-2.

Diagnóstico

La RT-PCR tiene una positividad en el lavado bronquio-alveolar del 93 %, en el esputo, del 72 %, en el hisopado nasal, del 63 % y en el faringeo, del 32 %. Los resultados falsos negativos

FIGURA 1. Estimación de la variación en el tiempo en los test diagnósticos de SARS-CoV-2



Fuente: Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. JAMA. 2020;323(22):2249-51.

ocurrieron principalmente debido al momento inadecuado para la toma de la muestra en relación con el inicio de la enfermedad y a fallas técnicas en la realización de la misma. La especificidad de la mayoría de las pruebas de RT-PCR es del 100 % porque el diseño del cebador es específico del genoma secuencia de SARS-CoV-2. Los falsos positivos pueden ocurrir debido a errores técnicos y a la contaminación de los reactivos.

Los anticuerpos IgM e IgG son generalmente positivos en la segunda semana de enfermedad en casos leves a moderados. Los anticuerpos IgM aparecen entre los 7 y 10 días, y duran alrededor de 7 semanas, los anticuerpos IgG aparecen entre los 8 y 14 días y persisten más allá de las 7 semanas. Ambos anticuerpos tienen una especificidad del 95 % (Figura 1).

Exámenes de laboratorio

El conteo de glóbulos blancos en general es normal o reducido, con disminución en el número de linfocitos y progresiva linfopenia en casos graves. La proteína C reactiva (PCR) es normal o incrementada. La procalcitonina (PCT) es normal en la mayoría de los casos. La elevación de la

PCT indica generalmente co-infección bacteriana. Se puede observar aumento de las enzimas hepáticas, LDH y musculares y alteraciones de la coagulación y un incremento del dímero-D.

Imágenes

La radiografía de tórax durante los primeros días de la enfermedad puede ser normal; posteriormente aparecen imágenes tipo parcheado bilateral e infiltrado intersticial. En casos graves se observan imágenes en vidrio esmerilado, nódulos subpleurales y nódulos con halo. El derrame pleural es poco frecuente.

La tomografía axial computada (TAC) muestra lesiones pulmonares más precozmente que la radiografía de tórax; se observan imágenes bilaterales en vidrio esmerilado y consolidaciones segmentarias en ambos campos pulmonares principalmente en la periferia del pulmón. En los casos graves se observan múltiples imágenes lobares en ambos campos pulmonares (Tabla 1).

A continuación se enumeran las comorbilidades que pueden producir un cuadro clínico más grave y de peor pronóstico, y contraindican la asistencia domiciliaria.

Tabla 1. Alteraciones clínicas, laboratorio y radiológicas posibles en la enfermedad respiratoria viral aguda en población infantil

	Leves	Graves
Cuadro clínico	Fiebre (no siempre presente), tos, congestión nasal, rinorrea, expectoración, diarrea, cefalea,	Una semana después, malestar, irritabilidad, rechazo de la alimentación, hipoactividad. En algunos casos, progresión rápida (1-3 días), fallo respiratorio no reversible con oxígeno, shock séptico, acidosis metabólica, coagulopatía y sangrados.
Hemograma	Leucocitos normales o leucopenia y linfopenia leves.	Linfopenia progresiva.
Proteína C reactiva	Normal.	Normal o elevada (sospechar sobreinfección bacteriana).
Procalcitonina	Normal.	PCT > 0,5 ng/mL (descartar sobreinfección bacteriana).
Bioquímica	Normal.	Elevación de transaminasas, encimas musculares, mioglobina, dímero-D.
Radiografía de tórax	Normal o infiltrados periféricos intersticiales.	Opacidades bilaterales en vidrio esmerilado y consolidaciones pulmonares múltiples. Derrame pleural infrecuente.
TAC de tórax	Las imágenes en vidrio esmerilado y los infiltrados son más evidentes en la TAC que en la radiografía.	Pueden aparecer múltiples consolidaciones lobares.

TAC: tomografía axial computada.

Fuente: Ministerio de Sanidad. España 2020. Manejo clínico del COVID-19: atención hospitalaria.

Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Protocolo_manejo_clinico_ah_COVID-19.pdf

- Pacientes inmunodeprimidos y/o inmunosuprimidos (inmunodeficiencias primarias, trasplante de órgano sólido o progenitores hematopoyéticos, pacientes hemato-oncológicos en tratamiento con quimioterapia, niños que reciban fármacos inmunosupresores, biológicos o modificadores de la enfermedad, pacientes sometidos a diálisis, o niños con infección VIH con mal control virológico, con carga viral detectable y/o disminución de CD4 o inversión CD4/CD8).
- Pacientes con cardiopatías congénitas cianóticas, no cianóticas y otras (adquiridas, miocardiopatías, pericarditis, arritmias graves) hemodinámicamente significativas, que

TABLA 2. Síndromes clínicos en pacientes pediátricos asociados con infección respiratoria viral aguda por SARS-CoV-2

Infección no complicada	Los pacientes con infección viral no complicada del tracto respiratorio superior pueden presentar síntomas inespecíficos como fiebre, tos, dolor de garganta, congestión nasal, malestar general, cefalea o dolor muscular. No existen signos de deshidratación, sepsis o dificultad respiratoria.
Neumonía	Tos o dificultad para respirar + respiración rápida (taquipnea): Respiración rápida (en respiraciones/min): • < 2 meses: ≥ 60 ; • 2-11 meses: ≥ 50 ; • 1 a 5 años: ≥ 40 y sin signos de neumonía grave.
Neumonía grave	Tos o dificultad para respirar, más, al menos, uno de los siguientes: • Cianosis central o $\text{SatO}_2 < 92\%$. • Dificultad respiratoria grave: quejido, aleteo nasal, tiraje supraesternal, retracción torácica grave o disociación tóraco-abdominal. • Incapacidad o dificultad para la alimentación. • Alteración del estado mental, letargo o pérdida de conocimiento o convulsiones. • Taquipnea grave (en respiraciones/min): < 2 meses: ≥ 60 ; 2-11 meses: ≥ 50 ; 1-5 años: ≥ 40 . • Gasometría arterial: $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg, $\text{PaCO}_2 > 50$ mmHg. El diagnóstico es clínico; las imágenes de radiografía de tórax pueden excluir complicaciones (atelectasias, infiltrados, derrame).
Otras manifestaciones asociadas a cuadros graves	Trastornos de la coagulación (tiempo prolongado de protrombina y elevación del dímero-D), daño miocárdico (aumento de enzimas miocárdica, cambios del ST-T en el electrocardiograma, cardiomegalia e insuficiencia cardíaca), disfunción gastrointestinal, elevación de enzimas hepática y rabdomiólisis.
Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)	• Tiempo de inicio: nuevo o empeoramiento del cuadro en los 10 días previos. • Radiografía de tórax, tomografía computada o ecografía: nuevo(s) infiltrado(s) uni/bilaterales compatibles con afectación aguda del parénquima pulmonar. • Edema pulmonar: insuficiencia respiratoria en ausencia de otra etiología como fallo cardíaco (descartado por ecocardiografía) o sobrecarga de volumen. • Oxigenación ($\text{OI} = \text{Índice de oxigenación}$ y $\text{OSI} = \text{Índice de oxigenación usando } \text{SpO}_2$): VNI bilevel o CPAP ≥ 5 cmH_2O a través de una máscara facial completa: $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg o $\text{SatO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 264$. - SDRA leve (ventilación invasiva): $4 \leq \text{OI} < 8$; $5 \leq \text{OSI} < 7,5$. - SDRA moderado (ventilación invasiva): $8 \leq \text{OI} < 16$; $7,5 \leq \text{OSI} < 12,3$. - SDRA grave (ventilación invasiva): $\text{OI} \geq 16$; $\text{OSI} \geq 12,3$.
Sepsis	Infección sospechada o comprobada y ≥ 2 criterios de SIRS, de los cuales uno debe ser temperatura anormal o recuento leucocitario anormal (los otros 2 criterios son taquipnea y taquicardia o bradicardia en < 1 año). Es grave si presenta disfunción cardiovascular, SDRA o ≥ 2 disfunciones del resto de los órganos.
Shock séptico	Cualquier hipotensión ($\text{PAS} < \text{percentil } 5 \text{ o } > 2 \text{ DE}$ por debajo de lo normal para la edad) o 2-3 de los siguientes: estado mental alterado; taquicardia o bradicardia ($\text{FC} < 90$ lpm o > 160 lpm en lactantes y $\text{FC} < 70$ lpm o > 50 lpm en niños); relleno capilar lento (> 2 segundos) o vasodilatación caliente con pulsos conservados; taquipnea; piel moteada o erupción petequeal o purpúrica; lactato aumentado, oliguria, hipertermia o hipotermia.

Modificado de: World Health Organization. (2020). Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

PAS= Presión arterial sistémica, DE= desvío estándar, FC= frecuencia cardíaca, lpm= latidos por minuto, PaO_2 = presión arterial de oxígeno, PaCO_2 = presión arterial de dióxido de carbono, SatO_2 = saturación de oxígeno. SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

requieran tratamiento médico, se asocien con hipertensión pulmonar, en el postoperatorio de cirugía o intervencionismo cardiaco, trasplante cardíaco o en espera de trasplante.

- Pacientes con enfermedades neuromusculares y encefalopatías moderadas o graves.
- Pacientes con patología respiratoria crónica (fibrosis quística, displasia broncopulmonar, oxigenoterapia domiciliaria, traqueostomía, ventilación mecánica domiciliaria, asma grave).
- Pacientes con enfermedad de células falciformes homocigota o doble heterocigota.
- Pacientes con diabetes tipo 1 con mal control metabólico.

En los pacientes pediátricos se han definido de acuerdo a la signo-sintomatología que presenten diferentes siguientes síndromes clínicos (Tabla 2).

Diagnóstico microbiológico y pruebas complementarias

Para la detección de infección por SARS-CoV-2 es necesaria la toma de las siguientes muestras:

- Tracto respiratorio superior: exudado nasofaríngeo/orofaríngeo.
- Tracto respiratorio inferior: esputo (si es posible) o aspirado endotraqueal, lavado broncoalveolar o broncoaspirado, especialmente en pacientes con enfermedad respiratoria grave.

Si las pruebas iniciales son negativas en un paciente con una alta sospecha clínica y epidemiológica (especialmente cuando solo se han recogido muestras del tracto respiratorio superior o la muestra recogida inicialmente no estaba tomada en forma adecuada) se repetirá el estudio con nuevas muestras del tracto respiratorio inferior. La detección de otros agentes etiológicos tales como influenza, VSR o adenovirus no descarta COVID-19.

En cuanto a las muestras, se deben remitir con los datos completos según la ficha de notificación, investigación epidemiológica y pedido de estudios de laboratorio:

- El caso y los estudios de laboratorio deberán notificarse al Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud por SNVS 2.0.
- Hisopos con torunda de dacrón, nylon o viscosa con manguito de plástico (no de algodón).
- Recordar que las muestras enterales son de mucho valor y deben ser manejadas como las respiratorias.

La muestra debe ser transportada de manera

segura. Se debe asegurar el aislamiento de la muestra del medioambiente; si dispone de sistema de “triple empaque” utilícelo.

- El sistema de “triple empaque” consiste en:
 - Tubo con la muestra, envuelto en material amortiguador.
 - Segundo contenedor con material absorbente.
 - Caja de telgopor con bloques refrigerantes.
 - Tercera caja de embalaje rígido. ■

REFERENCIAS

- España. Ministerio de Sanidad. Documento Técnico. Manejo clínico del COVID-19: atención hospitalaria. 20 de Marzo de 2020.
- Wang XF, Yuan J, Zheng YJ, Chen J, et al. Retracted: Clinical and epidemiological characteristics of 34 children with 2019 novel coronavirus infection in Shenzhen. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2020;58(0):E008.
- Shen K, Yang Y, Wang T, Zhao D, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts consensus statement. *World J Pediatr*. 2020;16(3):223-31.
- Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA*. Published online May 6, 2020.
- Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, et al. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(5):1169-74.
- Asociación Española de Pediatría. Manejo del Paciente Pediátrico ante sospecha de Infección por el nuevo Coronavirus SARS-CoV-2 en atención Primaria (COVID-19). [Consulta: 6 de agosto de 2020]. Disponible en: https://www.aepap.org/sites/default/files/noticia/archivos-adjuntos/2020_04_07_covid_ap.pdf
- Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16(5.):428-39.
- Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med*. 2020;46(Suppl 1):10-67.
- Liu W, Zhang Q, Chen J, Xiang R, et al. Detection of Covid-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China. *N Engl J Med*. 2020;328(14):1370-1.
- Zimmerman 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(5):355-68.
- Guo YR1, Cao QD2, Hong ZS, Tan YY, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res*. 2020;7(1):11.
- World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 is suspected: Interim Guidance 13 March 2020. [Consulta: 6 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446?locale-attribute=es&showfull=true>
- Xu Y, Xufang L, Zhu B, Liang H, et al. Characteristics of Pediatrics SARS-CoV-2 Infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med*. 2020;26(4):502-5.
- Greco MM, Mauas R, Sued O. VII Consenso Argentino de Terapia Antirretroviral 2018-2019. Sociedad Argentina de Infectología SADI. [Consulta: 6 de agosto de 2020]. Disponible

- en: <https://www.sadi.org.ar/guias-recomendaciones-y-consensos/itemlist/tag/ANTIRRETROVIRALES>
- Cai J, Xu J, Lin D, Yang Z, et al. A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa198.
 - Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):1-11.
 - Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics*. 2020:e20200702.
 - Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ*. 2020;369:m2094.
 - Viner RM, Whittaker E. Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395(10239):1741-3.
 - Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395(10237):1607-8.