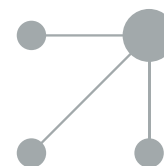




Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



ORIGINAL

## Espectro clínico y factores de riesgo de enfermedad complicada en niños ingresados con infección por SARS-CoV-2

Pilar Storch-de-Gracia<sup>a,\*</sup>, Inés Leoz-Gordillo<sup>b</sup>, David Andina<sup>a</sup>, Patricia Flores<sup>c</sup>, Enrique Villalobos<sup>c</sup>, Silvia Escalada-Pellitero<sup>a</sup> y Raquel Jiménez<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Urgencias. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

<sup>b</sup> Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Pediatría. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

Recibido el 13 de julio de 2020; aceptado el 29 de julio de 2020

### PALABRAS CLAVE

COVID-19;  
Shock;  
Neumonía;  
Coronavirus

### Resumen

**Introducción:** En este momento existen todavía grandes interrogantes acerca de las características de enfermedad causada por el nuevo coronavirus (COVID-19) en los niños, así como acerca de los factores asociados al desarrollo de formas graves de la enfermedad.

**Métodos:** Estudio retrospectivo que incluye pacientes menores de 18 años ingresados debido a infección por SARS-CoV-2. La infección fue confirmada por la reacción en cadena de la transcriptasa inversa-polimerasa (RT-PCR) en tiempo real o por serología. Describimos los datos epidemiológicos y clínicos, los hallazgos de laboratorio y de imágenes, así como el tratamiento y la evolución de estos pacientes. Los pacientes se clasificaron en dos grupos de gravedad y luego se compararon.

**Resultados:** Se incluyeron 39 niños, con una mediana de edad de nueve años (rango 12 días-16 años); 23 eran varones. Los casos con evolución no complicada (24) se presentaron en su mayoría con fiebre y/o síntomas respiratorios sin alteraciones significativas en los hallazgos de laboratorio. De los 15 niños con enfermedad complicada, 12 desarrollaron shock. Además de la fiebre, frecuentemente presentaban alteraciones de la apariencia, taquicardia extrema, dolor abdominal, vómitos, diarrea, erupción cutánea y/o hiperemia conjuntival. También mostraron mayor linfopenia ( $p = 0,001$ ), elevación de la proporción neutrófilos/linfocitos ( $p = 0,001$ ), proteína C reactiva ( $p < 0,001$ ), procalcitonina ( $p = 0,001$ ), dímero D ( $p < 0,001$ ) y ferritina ( $p < 0,001$ ).

**Conclusiones:** La infección por SARS-CoV-2 en niños ingresados se presenta con una gran variabilidad clínica. Cuando se les proporciona tratamiento de soporte, los pacientes con síntomas respiratorios que no tienen alteración de las pruebas de laboratorio, generalmente tienen una enfermedad no complicada. Los pacientes con enfermedad complicada se presentan

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pilar.storchdegracia@salud.madrid.org (P. Storch-de-Gracia).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.07.025>

1695-4033/© 2020 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## KEYWORDS

COVID-19;  
Shock;  
Pneumonia;  
Coronavirus

principalmente con fiebre y síntomas abdominales y/o mucocutáneos, la mayoría desarrollan un *shock*. La elevación de los marcadores inflamatorios puede permitir una detección temprana y el pronóstico final es bueno.

© 2020 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Clinical spectrum and risk factors for complicated disease course in children admitted with SARS-CoV-2 infection

### Abstract

**Introduction:** At this time there are still major questions about the characteristics of disease caused by the new coronavirus (COVID-19) in children as well as factors associated with the development of severe forms of the disease.

**Study design:** Retrospective study including patients under 18 years of age admitted with SARS-CoV-2 infection from March 1 to April 30, 2020. Infection was confirmed by realtime reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) or antibody testing. We describe the epidemiological and clinical data, laboratory and imaging findings, as well as treatment and outcome in these patients. In light of these findings, patients were classified into two severity groups and then compared.

**Results:** Thirty-nine children were included, with a median age of 9 years (range 12 days-16 years); 23 were boys. Cases with uncomplicated disease course (24) mostly presented to the emergency department (ED) with fever and/or respiratory symptoms without significant alterations in laboratory findings. Of the 15 children with a complicated course, 12 developed shock. In addition to fever, they frequently presented altered appearance, extreme tachycardia, abdominal pain, vomiting, diarrhea, rash, and/or conjunctival hyperemia. They also showed greater lymphopenia ( $p = 0.001$ ), elevated neutrophil/lymphocyte ratio ( $p = 0.001$ ), C-reactive protein ( $p < 0.001$ ), procalcitonin ( $p = 0.001$ ), D-dimer ( $p < 0.001$ ), and ferritin ( $p < 0.001$ ).

**Conclusions:** SARS-CoV-2 infection in admitted children presents with great clinical variability. When provided supportive care, patients with predominant respiratory symptoms without altered laboratory-test results generally have an uncomplicated course. Patients with complicated disease present mainly with fever and abdominal and/or mucocutaneous symptoms. Most develop shock. Elevation of inflammatory markers may allow for early detection and the final outcome is good.

© 2020 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

En España, el primer caso de coronavirus 2019 (COVID-19), causado por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2<sup>1</sup>, fue detectado el 31 de enero de 2020. En las semanas siguientes, el SARS-CoV-2 se propagó por todo el país, afectando más intensamente a la región de Madrid<sup>2</sup>.

Con el fin de optimizar los recursos sanitarios, a partir del 20 de marzo, la atención pediátrica urgente se centralizó en dos hospitales terciarios de la Comunidad Autónoma. Estos dos centros se encargaron de proporcionar atención urgente, hospitalización y cuidados intensivos a una población de aproximadamente 1.345.000 menores de 18 años.

Aunque el SARS-CoV-2 puede infectar a personas de cualquier edad, la incidencia general de la infección entre los niños se ha estimado en un 1 a 2%<sup>3-5</sup>. La prevalencia en niños en nuestro país, según el estudio de seroprevalencia llevado a cabo en mayo de 2020 oscila entre el 1 y el 5%<sup>6</sup>. Los niños

desarrollan formas de la enfermedad menos graves que los adultos y tienen en general mejor pronóstico que éstos<sup>7</sup>.

Los síntomas más comúnmente descritos en los niños con infección por el SARS-CoV-2 se parecen a los observados en otras infecciones de las vías respiratorias superiores<sup>8</sup>, es decir, tos, fiebre, dolor de garganta, rinorrea y mialgias<sup>9</sup>. Los síntomas gastrointestinales también son frecuentes en esta población e incluyen hiporexia, náuseas, vómitos y diarrea. Se ha descrito en niños un síndrome inflamatorio múltiple con *shock* secundario a la infección por SARS-CoV-2, que puede cursar con fallo multiorgánico, y se considera una de las formas más graves de la enfermedad en la población pediátrica<sup>10-12</sup>. Esta forma clínica de la enfermedad habitualmente cursa con fiebre alta y síntomas digestivos (en casi todos los casos con dolor abdominal intenso).

En el momento actual, no se ha categorizado bien el espectro de enfermedad por la infección SARS-CoV-2 en edad pediátrica. Faltan datos sobre el curso clínico y los marcadores de pronóstico en los niños ingresados. En el presente

trabajo se describen los datos epidemiológicos, las diferentes formas de presentación clínica y los factores de riesgo de enfermedad complicada entre los niños hospitalizados con COVID-19.

## Pacientes y métodos

### Población del estudio

Se realizó un estudio observacional retrospectivo entre el 1 de marzo y el 30 de abril de 2020 en el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, que es un hospital terciario pediátrico de Madrid, España. El comité de ética del hospital aprobó este estudio. Todos los datos se obtuvieron con el consentimiento de los padres o cuidadores.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Pacientes menores de 18 años de edad que requirieron ingreso a consecuencia de la infección por SARS-CoV-2.
- Infección por SARS-CoV-2 confirmada utilizando la reacción en cadena de la transcriptasa inversa-polimerasa (RT-PCR) en tiempo real en una muestra recogida con hisopo nasal y faríngeo o por la presencia de anticuerpos IgG en una muestra de sangre.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Niños con enfermedades oncológicas.
- Pacientes ingresados en los que se obtuvo PCR positiva para SARS-CoV-2, pero dicha infección no fue el motivo del ingreso.

Los criterios para confirmar la infección por SARS-CoV-2 en los casos sospechosos variaron a lo largo de la pandemia. No se buscó la infección en los pacientes que no tenían criterios de ingreso. Antes del 11 de marzo, se realizó RT-PCR a los pacientes ingresados en el hospital si presentaban síntomas de infección respiratoria aguda y habían viajado a zonas en las que se habían encontrado pruebas de transmisión en la comunidad o si los pacientes habían estado en contacto estrecho con un caso probable o confirmado en los 14 días anteriores. A partir del 11 de marzo se encontraron pruebas de propagación en la comunidad en la Comunidad Autónoma, por lo que se solicitó RT-PCR a todos los pacientes ingresados con síntomas compatibles con COVID-19. También se buscó la infección en los niños que requerían cirugía urgente o que habían estado en contacto con casos confirmados o sospechosos de COVID-19 en el hogar y requerían ingreso, siendo estos casos excluidos del análisis en nuestro trabajo. La indicación para confirmar la infección fue valorada individualmente en los pacientes con una enfermedad de base. Las pruebas serológicas estuvieron disponibles a finales de abril y se realizaron en muestras de sangre venosa. No se realizaron pruebas para confirmar la presencia de otros virus respiratorios de forma rutinaria. Se obtuvieron cultivos de sangre en caso de fiebre. Los criterios de ingreso fueron los mismos que se aplican habitualmente, según los protocolos habituales del centro para el manejo de cada entidad clínica, sin que éstos se vieran influidos por la positividad de las pruebas para detectar la infección por SARS-CoV-2.

## Definiciones

- Enfermedad complicada: necesidad de estabilización hemodinámica (infusión de volumen o fármacos vasopresores) o de soporte respiratorio (cánula nasal de alto flujo, ventilación no invasiva o ventilación mecánica) o presencia de encefalopatía.
- Enfermedad no complicada: pacientes que no requieren estabilización hemodinámica o asistencia respiratoria que no sea oxígeno suplementario administrado a través de una cánula nasal o pacientes que no presentan encefalopatía.
- Taquicardia: frecuencia cardíaca superior al percentil 90 por grupo de edad y taquicardia extrema para las frecuencias cardíacas superiores al percentil 99, según los valores de referencia<sup>13</sup>.

## Recopilación de datos: procedimientos y pruebas complementarias

Se obtuvieron datos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio en el momento del ingreso, hallazgos radiológicos durante la estancia hospitalaria, así como el tratamiento y la evolución. Estos datos se recopilaron a partir de las historias clínicas de los pacientes y mediante entrevista telefónica con los padres después del alta para reunir datos sobre las complicaciones y la evolución después del alta. La indicación de pruebas complementarias la decidió el médico responsable de cada paciente, siguiendo los protocolos habituales previos a la pandemia.

## Pruebas de imagen

Se realizó una radiografía de tórax en caso de sospecha de neumonía, basada en los hallazgos clínicos.

Se indicó ecografía abdominal en caso de sospecha de abdomen agudo o en pacientes que presentaban inestabilidad hemodinámica con dolor abdominal asociado.

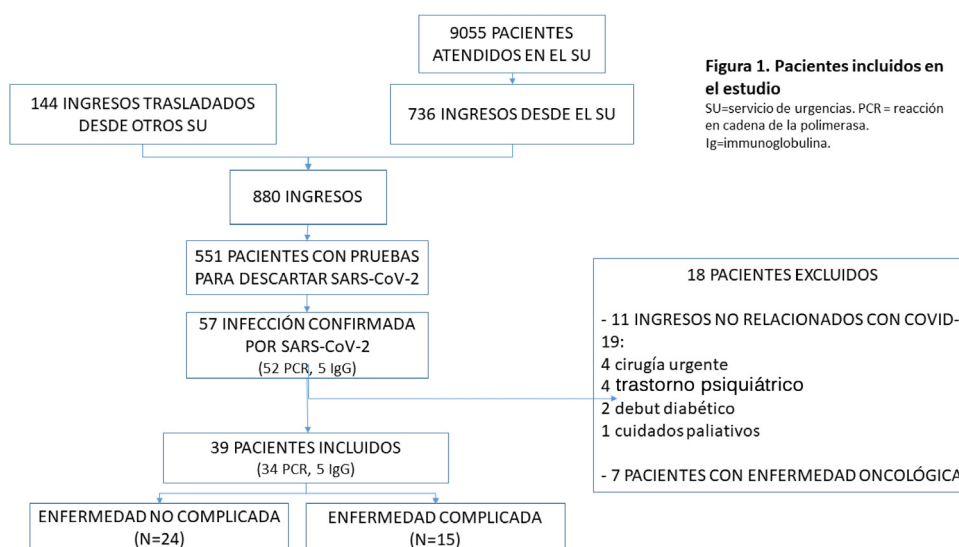
Los resultados de todas las pruebas radiológicas fueron interpretados por un radiólogo pediátrico.

## Análisis estadístico

El análisis descriptivo de los resultados se llevó a cabo utilizando el software SPSS® para Windows (versión 20.0). Se utilizaron la mediana y el rango intercuartílico para los datos cuantitativos. Para los datos cualitativos se utilizaron el porcentaje, el rango y el rango intercuartil. Se utilizó la prueba U de Mann-Whitney para comparar las variables continuas, y se consideró la significación estadística cuando  $\alpha$  fue inferior a 0,05.

## Resultados

Durante el período de estudio, 880 pacientes fueron ingresados en el hospital. En 551 se realizó RT-PCR para SARS-CoV-2 en frotis nasofaríngeo; 52 tuvieron un resultado positivo. Cinco pacientes con resultado negativo en la RT-PCR y una presentación clínica muy sugestiva de COVID-19 tenían anticuerpos Ig G detectables frente al SARS-CoV-2. Once



**Figura 1. Pacientes incluidos en el estudio**  
SU=servicio de urgencias. PCR = reacción en cadena de la polimerasa. Ig=immunoglobulina.

**Figura 1** Pacientes incluidos en el estudio.

pacientes fueron excluidos porque el motivo de ingreso no estaba directamente relacionado con la infección por el SARS-CoV-2; todos eran asintomáticos o presentaban síntomas respiratorios o gastrointestinales leves. Siete pacientes en tratamiento con quimioterapia fueron excluidos. Finalmente, se analizaron 39 pacientes para este estudio (fig. 1).

### Características epidemiológicas

La mediana de era de edad nueve años (rango: 12 días-16 años); 12 (31%) tenían menos de un año de edad, cinco (13%) tenían entre uno y cinco años de edad, nueve (23%) tenían entre seis y 10 años, y 13 (33%) eran mayores de 10 años; 23 (59%) eran varones; 27 pacientes (69%) tuvieron contacto en el hogar con un caso confirmado (siete) o sospechado (20) de COVID-19. En 12 niños se desconocía la posible exposición.

### Características clínicas y analíticas, curso no complicado versus curso complicado

Se utilizó un diagnóstico sindrómico para clasificar a los pacientes incluidos. Se encontró que 24 pacientes tenían una enfermedad no complicada (tabla 1) y 15 una enfermedad complicada (tabla 2). Los cinco pacientes que tenían una enfermedad subyacente desarrollaron una enfermedad no complicada. La mayoría de los niños con enfermedad complicada mostraron alteración en la apariencia (10/15) y taquicardia extrema (10/15) en la evaluación inicial en el servicio de urgencias (SU). La saturación de oxígeno < 94% fue poco frecuente en ambos grupos. Las características clínicas de todos los casos se resumen en la tabla 3.

Las pruebas de laboratorio y los resultados de los biomarcadores se resumen y comparan en la tabla 4. Encontramos una diferencia significativa entre ambos grupos en términos de recuento de linfocitos, nivel de proteína C reactiva, procalcitonina, ferritina y dímero D. Además, la proporción de neutrófilos/linfocitos fue mayor entre los pacientes con enfermedad complicada ( $p = 0,001$ ).

Se realizó una radiografía de tórax en el SU a 30 pacientes, de las cuales 13 presentaron alteraciones (tabla 3). Durante el ingreso, otros cuatro pacientes desarrollaron neumonía.

Se realizó una ecografía abdominal a 12 pacientes; los hallazgos más frecuentes fueron la inflamación de la pared intestinal (4/12) y la presencia de líquido libre (4/12). Tres pacientes tuvieron una ecografía normal.

### Curso clínico e ingreso en cuidados intensivos pediátricos

Catorce pacientes (36%) requirieron ingreso en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP): 10 directamente desde el SU y 4 desde la planta de hospitalización (todos en las primeras 36 horas desde su ingreso). Durante las primeras cinco semanas del período de estudio, tres pacientes fueron admitidos en la UCIP con síntomas neurológicos o respiratorios (uno trombosis múltiple, uno apnea, uno neumonía neumocócica). En las dos semanas siguientes, 11 niños requirieron cuidados en la UCIP con sospecha de un cuadro de respuesta inflamatoria sistémica pediátrico temporalmente asociado a COVID-19, la mayoría presentando síntomas abdominales y *shock*.

La mediana de estancia en el hospital fue de cuatro días (rango 1-23) y de estancia en la UCIP fue de cinco días (rango 2-21). Todos los niños fueron dados de alta sin secuelas aparentes y ninguno de ellos desarrolló complicaciones después del alta.

### Discusión

A pesar de la propagación mundial de la COVID-19, el espectro clínico en los niños sigue sin estar aclarado. Aún no se conoce completamente el papel que juegan los niños en la transmisión de la enfermedad y el mecanismo de infección infantil. La agrupación de casos en familias se ha descrito en varios trabajos<sup>7,8,10,14,15</sup> y parece que los niños son los

**Tabla 1** Características epidemiológicas, hallazgos clínicos y tratamiento de los pacientes ingresados con enfermedad no complicada

Diagnóstico sindrómico	N (total: 24)	Edad Mediana (rango)	Comorbilidad (No. /total)	Signos y síntomas en el SU (No./total)	Rx de tórax en el SU (No./total)	Alteraciones analíticas (No./total)	Coinfección (No.)	Tratamiento de soporte (No. /total No.)	Tratamiento farmacológico (No. /total)	Días de estancia Mediana (rango)
Bronquiolitis	5	27 días (12-46)	Ninguna	Dificultad respiratoria (5/5) Fiebre (4/5) Tos (3/5) Rechazo de la alimentación (3/5)	No realizada (3/5) Normal (2/5)	Linfopenia (1/3) ↑LDH (1/1)	<i>B. Pertussis</i> (1)	Oxígeno (4/5)	Azitromicina (1/5)	3 (2-7)
Fiebre sin foco	3	24 días (23-35)	Ninguna	Fiebre (3/3)	No realizada (3/3)	Normal (3/3)	No	No	No	3 (3-4)
Neumonía (no complicada)	7	4 años (1-12)	Bronquiolitis obliterante (1/7)	Fiebre (7/7) Tos (5/7) Dificultad respiratoria (5/7) Vómitos (4/7)	Infiltrado intersticial bilateral (3/7) Consolidación unilateral (2/7) Infiltrado intersticial unilateral (1/7) Normal (1/7)**	Linfopenia (1/7) ↑PCR (3/7) ↑DD (3/3) ↑LDH (3/4) ↑PCT (1/4)	Micoplasma (1) Sospecha de coinfección bacteriana (3)	Oxígeno (4/7)	Azitromicina (6/7) Antibiótico (4/7) Corticosteroides (2/7) Salbutamol (3/7)	4 (2-8)
Infección respiratoria del tracto superior	7	12 años (0-16)	Artritis juvenil idiopática (1/7) Aplasia medular (1/7) Anemia hemolítica (1/7)	Fiebre (6/7) Fiebre > 7 días (2/7) Tos (4/7) Odinofagia (2/7)	Normal (6/7) No realizada (1/7)	Linfopenia (2/7)	No	Oxígeno (1/7)	Azitromicina (3/7) Antibiótico (4/7) Hidroxicloroquina (1/7)	2 (1-4)
Diarrea prolongada	1	54 días	Alergia a proteína de leche de vaca	Diarrea Vómitos Deshidratación	No realizada	Normal	No	Rehidratación	Fórmula elemental	3
Dolor abdominal	1	12 años	Ninguna	Dolor abdominal	No realizada	Normal	No	No	Analgésicos	3

PCR = proteína C reactiva. PCT= procalcitonina. DD = dímero D. LDH = lactato deshidrogenasa, Rx = radiografía. SatO<sub>2</sub> = saturación de oxígeno. SU = Servicio de Urgencias.

\*Alteración analítica: considerada si PCR ≥ 5 mg/dL, PCT ≥ 2 ng/mL, DD ≥ 500 ng/mL, ferritina ≥ 500 ng/mL, LDH ≥ 300 U/L y linfocitos < 1.000 x 10<sup>9</sup>/L

\*\* 1 paciente que tenía Rx de tórax normal al ingreso desarrolló una neumonía con consolidación unilateral posteriormente.



**Tabla 2** Características epidemiológicas, clínicas y evolución de los pacientes ingresados con enfermedad complicada

Diagnóstico sindrómico	N (total: 15)	Edad mediana (rango)	Comorbi- lidades (No./total)	Signos y síntomas en el SU (No./total)	Rx de tórax en el SU (No./total)	Alteraciones analíticas* (No./total)	Coinfección (No.)	Tratamiento de soporte (No./total)	Tratamiento farmacoló- gico (No./total)	Días de estancia mediana (rango)	Complicaciones
<i>Shock</i>	12**	10 años (6-14)	Ninguna	Fiebre (12/12) Dolor abdominal (11/12) Diarrea (10/12) Taquicardia extrema (9/12) Apariencia alterada (8/12) Exantema (8/12) Hiperemia conjuntival (7/12) Vómitos (6/12) Tos (6/12)	Normal (6/12)*** Consolidación bilateral (2/12) Infiltrado intersticial (10/12) bilateral (2/12) Infiltrado intersticial bilateral con consoli- dación unilateral (1/12) Consolidación unilateral (1/12)	↑PCR (12/12) Linfopenia (10/12) ↑PCT (10/12) ↑DD (12/12) ↑LDH (8/12) ↑ferritina (7/11)	Micoplasma (1) VHH-6 (1)	UCIP (11/12) OAF (10/12) VM (2/12) Vasopresores (8/12) Hemode- rivados (2/12)	Antibiótico (12/12) Hidroxicloroquina (11/12) Heparina (11/12) LPV/RTV (10/12) Azitromicina (9/12) Corticosteroides (11/12) Tocilizumab (6/12) Inmunoglobulinas (4/12)	10 (5-22)	Disfunción miocárdica aguda (4/12) Síndrome de distrés respiratorio agudo (3/12) Fallo renal agudo (2/12) Encefalitis (1/12)
Apnea- bronquiolitis	1	16 días	Ninguna	Dificultad respiratoria Tos Rechazo de la alimenta- ción Apnea	Normal	↑DD	Infección del tracto urinario nosocomial ( <i>Klebsiella pneumo- niae</i> )	UCIP VNI	Azitromicina Antibiótico Hidroxicloroquina LPV/RTV Cafeína	16	
Neumonía complicada	1	7 meses	Ninguna	Mal estado general Taquicardia extrema Fiebre Dificultad respiratoria Tos Rechazo de la alimenta- ción	Consolidación unilateral, derrame pleural (1)	↑PCR ↑PCT ↑DD	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	UCIP VNI Hemode- rivados Drenaje pleural	Azitromicina Antibiótico Hidroxicloroquina LPV/RTV Corticosteroides	18	Neumonía necroti- zante

Tabla 2 (continuación)

Diagnóstico sindrómico	N (total: 15)	Edad mediana (rango)	Comorbi- lidades (No./total)	Signos y síntomas en el SU (No./total)	Rx de tórax en el SU (No./total)	Alteraciones analíticas* (No./total)	Coinfección (No.)	Tratamiento de soporte (No./total)	Tratamiento farmacoló- gico (No./total)	Días de estancia mediana (rango)	Complicaciones
Trombosis múltiple	1	13 años	Ninguna	Mal estado general Bradicardia Fiebre Vómitos Cefalea Somnolencia	Normal ****	↑PCR ↑DD	No	UCIP Oxígeno Hemod- erivados	Azitromicina Antibiótico Hidroxiclороquina LPV/RTV Corticosteroides Heparina	23	Trombosis de senos venosos Hipertensión intracraneal Tromb- oembolismo pulmonar Trombosis venosa profunda

DD = dímero D. LDH = lactato deshidrogenasa. LPV/RTV = lopinavir/ritonavir. OAF = oxigenoterapia de alto flujo. PCR= proteína C reactiva. PCT = procalcitonina. Rx = radiografía. SatO<sub>2</sub> = saturación de oxígeno. SU: Servicio de Urgencias. UCIP = unidad de cuidados intensivos pediátricos. VM = ventilación mecánica con intubación endotraqueal. VNI = ventilación no invasiva.

\* Alteraciones analíticas: cuando PCR ≥ 5 mg/dL, PCT ≥ 2 ng/mL, DD ≥ 500 ng/mL, ferritina ≥ 500 ng/mL, LDH ≥ 300 U/L y linfocitos < 1.000 x 10<sup>9</sup>/L.

\*\* Cinco pacientes tuvieron test de RT-PCR negativa para SARS-CoV-2, pero serología IgG positiva.

\*\*\* Seis pacientes tuvieron Rx de tórax normal al ingreso; dos de ellos desarrollaron un infiltrado intersticial con consolidaciones durante el ingreso.

\*\*\*\* Desarrolló infiltrados intersticiales bilaterales con consolidación unilateral durante el ingreso.



**Tabla 3** Características epidemiológicas y clínicas de los pacientes

Características	Enfermedad no complicada (n = 24)	Enfermedad complicada (n = 15)	Total (n = 39)
Edad mediana años (rango)	2,5 (12 días – 16 años)	9,4 (16 días – 14 años)	9,0 (12 días -16 años)
<i>Edad distribución – no. (%)</i>			
< 1 año	10/24 (41,6)	2/15 (13,3)	12/39 (30,7)
1 a < 6 años	4/24 (16,6)	1/15 (6,6)	5/39 (12,8)
6-10 años	3/24 (12,5)	6/15 (40,0)	9/39 (23,0)
> 10 años	7/24 (29,1)	6/15 (40,0)	13/39 (33,3)
<i>Sexo – no. (%)</i>			
Femenino	10/24 (41,6)	6/15 (40,0)	16/39 (41,0)
Masculino	14/24 (58,3)	9/15 (60,0)	23/39 (58,9)
Comorbilidades – no. (%)	5/24 (20,8)	0/15 (0/0)	5/39 (12,8)
<i>Síntomas en el SU – no. (%)</i>			
Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$	18/24 (75,0)	14/15 (93,3)	32/39 (82,0)
Tos	12/24 (50,0)	8/15 (53,3)	20/39 (51,2)
Dificultad respiratoria	13/24 (54,1)	4/15 (26,6)	17/39 (43,5)
Rinorrea	12/24 (50,0)	2/15 (13,3)	14/39 (35,8)
Rechazo de la alimentación	7/24 (29,1)	5/15 (33,3)	12/39 (30,7)
Somnolencia	0/24 (0)	1/15 (6,6)	1/39 (2,6)
Náusea o vómitos	7/24 (29,1)	8/15 (53,3)	15/39 (38,4)
Diarrea	4/24 (16,6)	10/15 (66,6)	14/39 (35,8)
Dolor abdominal	1/24 (4,1)	11/15 (73,3)	12/39 (30,7)
Cefalea	3/24 (12,5)	5/15 (33,3)	7/39 (17,9)
Odinofagia	2/24 (8,3)	2/15 (13,3)	4/39 (10,2)
Exantema	2/24 (8,3)	8/15 (53,3)	10/39 (25,6)
Hiperemia conjuntival	0/24 (0)	7/15 (46,6)	7/39 (17,9)
Apnea	0/24 (0)	1/15 (6,6)	1/39 (2,6)
Disnea	3/24 (12,5)	6/15 (40,0)	9/39 (23,0)
<i>Signos en el SU – no. (%)</i>			
Apariencia alterada	0/24 (0)	10/15 (66,6)	10/39 (25,6)
Taquicardia	6/24 (25,0)	13/15 (86,6)	19/39 (48,7)
Frecuencia cardíaca p90-p99	5/24 (20,8)	3/15 (20,0)	8/39 (20,5)
Frecuencia cardíaca $\geq$ p99	1/24 (4,1)	10/15 (66,6)	11/39 (28,2)
Saturación de oxígeno < 94%	4/24 (16,6)	2/15 (13,3)	6/39 (15,4)
Dificultad respiratoria	10/24 (41,6)	10/15 (66,6)	20/39 (51,3)
<i>Imagen – no. /total (%)</i>			
Rx de tórax en el SU	15/24 (62,5)	15/15 (100)	30/39 (76,9)
Resultado normal	9/15 (60,0)	8/15 (53,3)	17/30 (56,6)
TC torácico	0/24 (0)	3/15 (20,0)	3/39 (7,7)
Ecografía abdominal	2/24 (8,3)	10/15 (66,6)	12/39 (30,7)
<i>Pruebas diagnósticas no. /total (%)</i>			
RT-PCR para SARS-CoV-2	24/24 (100)	15/15 (100)	39/39 (100)
RT-PCR positiva	24/24 (100)	10/15 (66,6)	34/39 (87,1)
Pacientes con PCR positiva y PCR negativa previa	1/24 (4,1)	3/10 (30)	4/34 (11,7)
Serología	0/24 (0)	5/15 (33,3)	5/39 (12,8)
Ig G positiva	NA	5/5 (100)	5/5 (100)

RT-PCR = reacción en cadena de la transcriptasa inversa-polimerasa en tiempo real. Rx = radiografía. SatO<sub>2</sub> = saturación de oxígeno. SU = Servicio de Urgencias. TC = tomografía computarizada.

más comúnmente infectados por los adultos, probablemente como resultado de las medidas de confinamiento aplicadas para frenar la propagación del virus. En nuestro estudio, la mayoría de los niños (70%) tuvieron una exposición previa a un adulto con COVID-19 confirmado o sospechado en el hogar, lo que sugiere que los niños no eran el caso índice.

Se ha afirmado que la COVID-19 es más leve y menos frecuente en los niños que en los adultos<sup>16-20</sup>. Durante el período de estudio, 57 niños con infección por SARS-CoV-2 fueron ingresados en uno de los dos hospitales de referencia para niños hospitalizados en la Comunidad Autónoma de Madrid, aunque éstos sólo representaron el 6,4% de los ingresos hospitalarios. En el mismo período, el número total de

Tabla 4 Alteraciones analíticas en el SU

Alteraciones analíticas en el SU	Enfermedad no complicada (N=24)	Enfermedad complicada (N=15)	Valor de p
Leucocitos x 10 <sup>9</sup> /L mediana (RIQ)	8.510 (5.000-12.240)	8.060 (7.530-10.300)	P = 0,51
Neutrófilos x 10 <sup>9</sup> /L mediana (RIQ)	3.420 (2.340-5.650)	6.720 (6.200-9.400)	P = 0,009
Linfocitos x 10 <sup>9</sup> /L mediana (RIQ)	2.705 (1.470-4.470)	750 (350-1.800)	P = 0,001
Proporción neutrófilos/linfocitos	1,34	12,62	P = 0,001
PCR mg/dL mediana (RIQ)	0,5 (0,2-1,7)	20,6 (15,3-34,2)	P < 0,001
PCT ng/mL mediana (RIQ)	0,10 (0,02-0,21)	5,73 (1,77-14,08)	P = 0,001
Dímero D ng/mL mediana (RIQ)	490 (230-630)	3.960 (2.210-6.660)	P < 0,001
LDH U/L mediana (RIQ)	285 (203-347)	305 (272-348)	P = 0,27
Ferritina ng/mL mediana (RIQ)	77 (20-194)	686 (255-1.392)	P < 0,001

PCR = proteína C reactiva. PCT = procalcitonina. DD = dímero D. LDH = lactato deshidrogenasa. RIQ = rango intercuartílico.

adultos con COVID-19 ingresados en diferentes hospitales de la comunidad autónoma superó los 40.000<sup>3</sup>. Esta disparidad apunta claramente a un curso de la enfermedad más leve y menos frecuente en los niños. En series anteriores, entre el 5 y el 67% de los niños infectados fueron hospitalizados<sup>4,9,14</sup>. Se ha descrito que la hospitalización es más común entre los pacientes pediátricos menores de un año de edad y los que tienen una enfermedad de base. En nuestra serie, 12 de los 39 pacientes eran menores de un año (32% de los casos), cifra que es similar al 40% comunicado por Cantoni y a la tasa del 30% comunicada por Garazzino<sup>14</sup> en Italia, aunque un porcentaje mucho más alto que en China (18% en la serie Lu<sup>9</sup> y 11% en la de Dong<sup>8</sup>) y la tasa contenida en un informe de CDC (15%)<sup>21</sup>. La mayoría de los lactantes de nuestro hospital tuvieron una enfermedad no complicada, con la excepción de un recién nacido con apnea<sup>22</sup> y un lactante con neumonía neumocócica<sup>23</sup>. Más de la mitad de los niños ingresados eran mayores de seis años, y la edad media de los niños con *shock* fue de 10 años. Se desconoce si los niños mayores tienen un mayor riesgo de desarrollar un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica temporalmente asociado a COVID-19.

Los criterios de hospitalización pueden variar significativamente de un centro a otro. Los pacientes pueden ser ingresados como un medio preventivo de aislamiento, debido a su condición clínica (signos y síntomas de mayor gravedad), o debido a la presencia de factores de riesgo para un curso complicado de la enfermedad. En nuestro hospital, los niños fueron ingresados principalmente debido a la gravedad de la enfermedad. Los criterios clínicos de ingreso que se aplicaron no diferían de los protocolos institucionales previamente establecidos para cada entidad nosológica. La mayoría de los pacientes estaban previamente sanos, y no podemos descartar que aquellos con una condición subyacente tengan un mayor riesgo de deterioro.

La mayoría de nuestros pacientes presentaron fiebre (87%), lo cual fue más común que en los informes de China (71%)<sup>9</sup> e Italia (36%)<sup>15</sup>. Esto podría estar relacionado con un sesgo de selección porque todos los niños incluidos en nuestra serie requirieron ingreso. En estos pacientes, la fiebre podría ser una expresión de una forma más grave de la enfermedad.

Los niños con enfermedad no complicada desarrollaron principalmente síntomas respiratorios parecidos a un resfriado o una enfermedad similar a la gripe, bronquiolitis o neumonía. Algunos lactantes menores de tres meses de edad se presentaron con fiebre sin foco. Los síntomas clínicos eran

inespecíficos y pueden superponerse con otras infecciones respiratorias virales o bacterianas. No tuvieron alteraciones significativas en las pruebas de laboratorio, excepto la elevación aislada de la PCR en unos pocos casos. Los pacientes con enfermedad no complicada mejoraron con tratamiento de soporte y fueron dados de alta en pocos días. La mayoría no recibió ninguno de los medicamentos empíricos propuestos para el tratamiento de COVID-19<sup>9,15,24-28</sup>.

Las infecciones respiratorias también pueden provocar complicaciones más graves como la apnea (en niños muy pequeños), la coinfección bacteriana o la insuficiencia respiratoria. En nuestra serie, un neonato presentó apnea repetida y otro presentó sepsis neumocócica y neumonía con derrame pleural, desarrollando posteriormente una neumonía necrotizante. No está claro si el curso de la enfermedad en esta última estaba relacionado sólo con la infección bacteriana o con ambas.

Es notable que después de las primeras cinco semanas de la epidemia observamos una nueva forma de presentación clínica<sup>10</sup>. Estos pacientes eran de mayor edad, tenían fiebre alta y referían síntomas gastrointestinales significativos (dolor abdominal intenso, diarrea, vómitos) y/o erupción y/o hiperemia conjuntival. Los síntomas respiratorios eran menos frecuentes en estos casos. La mayoría se presentó en el servicio de urgencias con apariencia visiblemente alterada y taquicardia extrema. El sello distintivo de estos nuevos casos es el desarrollo de un *shock* en un corto período de tiempo desde la consulta en el SU<sup>29,30</sup>. Los pacientes recibieron soporte respiratorio y hemodinámico en la UCIP y tratamiento con fármacos antivirales, hidroxicloroquina, antibióticos y antiinflamatorios. Todos los hemocultivos fueron negativos. Esta entidad tiene características clínicas en común con otras condiciones inflamatorias pediátricas, incluyendo la enfermedad de Kawasaki, miocarditis, síndromes de *shock* tóxico, sepsis bacteriana o abdominal y síndromes de activación de macrófagos<sup>11</sup>. Su reconocimiento precoz es crucial. Cabe destacar que estos pacientes presentaron una elevación significativa de los marcadores inflamatorios (proteína C reactiva, procalcitonina, dímero D, ferritina) y linfopenia, así como una mayor proporción de neutrófilos/linfocitos. Esta relación se ha notificado como un biomarcador útil relacionado con el diagnóstico de otras afecciones como la infección por el virus de la gripe y la sepsis<sup>31</sup>. Recientemente se ha publicado la asociación entre la elevación de esta proporción y formas graves de la enfermedad en adultos, pero no hay datos al respecto en niños

hasta el momento<sup>32</sup>. La LDH no parece ser un marcador analítico de gravedad en nuestros pacientes, lo que contrasta con los adultos<sup>33</sup>. También es importante señalar que ocho de los 12 pacientes desarrollaron neumonía radiológica aunque los síntomas respiratorios no eran predominantes en el momento del ingreso<sup>34</sup>. Debido a los hallazgos clínicos y de laboratorio y a la agrupación de casos en un período fuera de los niveles máximos de la epidemia, formulamos la hipótesis de que la infección por SARS-CoV-2 puede desencadenar una respuesta inflamatoria que lleve al *shock*. Siete de estos pacientes dieron positivo en la prueba de SARS-CoV-2 con RT-PCR, pero sólo cinco dieron positivo en anticuerpos IgG, lo que sugiere que esta respuesta inflamatoria puede ocurrir durante el período agudo o después de que la infección haya pasado<sup>35</sup>.

Este estudio tiene varias limitaciones. Debido al pequeño tamaño de la muestra y al diseño retrospectivo utilizado, es necesario seguir investigando para confirmar estos hallazgos. Dado que sólo se analizaron en nuestro hospital aquellos pacientes que necesitaban hospitalización o que tenían factores de riesgo de padecer una enfermedad grave, los datos presentados aquí no reflejan la incidencia total de COVID-19 en niños y no pueden compararse con algunas series publicadas anteriormente. Además, realizamos un sesgo de selección de la gravedad, por lo que nuestros resultados y conclusiones están influenciados por él. En los pacientes con una prueba serológica positiva, pero una PCR negativa, la relación entre la infección por SARS-CoV-2 y las manifestaciones clínicas no se puede determinar. Sin embargo, este estudio proporciona información clínica importante sobre las diferentes formas de presentación clínica de la COVID-19 en niños y que puede ayudar a reconocer precozmente a los pacientes con riesgo de complicaciones.

Este estudio describe una serie de niños de un solo centro que fueron admitidos para recibir atención hospitalaria con la infección por SARS-CoV-2. Los pacientes con enfermedad respiratoria aislada y sin elevación de los biomarcadores inflamatorios clásicos mostraron un curso sin complicaciones de la enfermedad. En estos casos, el uso rutinario de las drogas empíricas propuestas para el COVID-19 parecía innecesario. En contraste, los niños mayores con fiebre, síntomas abdominales, elevación de los biomarcadores inflamatorios, linfopenia y una alta proporción de neutrófilos/linfocitos desarrollaron un empeoramiento clínico con *shock*. Estos pacientes con enfermedad complicada requirieron cuidados intensivos que consistieron en tratamiento de soporte y recibieron medicamentos antivirales y antiinflamatorios. Se necesitan más estudios multicéntricos y prospectivos para ampliar la base de conocimiento sobre esta nueva enfermedad en los niños, como el estudio EPICO-AEP que se está llevando a cabo en España. Sus resultados arrojarán mayor luz sobre las cuestiones planteadas en este trabajo.

## Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020;38:1–9.
2. Tagarro A, Epalza C, Santos M, Sanz-Santaeufemia FJ, Otheo E, Moraleda C, et al. Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid Spain. *JAMA Pediatr*. 2020:e201346. 10.1001/jamapediatrics.2020.1346.
3. Gobierno de España. Actualización n° 91. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). 2020. [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion\\_91\\_COVID-19.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion_91_COVID-19.pdf) (Accessed 10/05/2020).
4. Livingston E, Bucher K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA*. 2020;10, 1001/jama.2020.4344. doi:10.1001/jama.2020.4344.
5. Zhang Y. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020. *Chin J Epidemiol*. 2020.
6. Gobierno de España. Estudio nacional de sero-epidemiología de la infección por SARS-CoV-2 en España (ENE-Covid). May 2020. Disponible en <https://www.mscbs.gob.es/gabinetePrensa/notaPrensa/pdf/ENE-C140520115618104.pdf>. 2020.
7. Bi Q, Wu Y, Mei S, Ye C, Zou X, Zhang Z, et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen China: a retrospective cohort study. [published online ahead of print, 2020 Apr 27] [published correction appears in *Lancet Infect Dis*. 2020 Jul;20(7):e148]. *Lancet Infect Dis*. 2020;S1473–3099:30287–95. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30287-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30287-5).
8. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics*. 2020, 10.1542/peds.2020-0702.
9. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*. 2020;382:1663–5.
10. Mahase E. Covid-19: concerns grow over inflammatory syndrome emerging in children. *BMJ*. 2020;369:1710.
11. Riphagen S, Gonzalez-Martinez GX, Wilkinson C, Theocharis NP. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020. doi:org/101016/S0140-6736(20)31094-1Published online May 6 2020.
12. Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, Prabhu N, Krishnamurthy R, Richter AG, et al. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Cardiac Features Management and Short-Term Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. [published online ahead of print, 2020 Jun 12]. *Pediatr Cardiol*. 2020:1–11. <http://dx.doi.org/10.1007/s00246-020-02391-2> 2020.
13. Fleming S, Thompson M, Stevens R, Heneghan C, Plüddemann A, Maconochie I, et al. Normal ranges of heart rate and respiratory rate in children from birth to 18 years of age: a systematic review of observational studies. *Lancet*. 2011;377:1011–8.
14. Garazzino S, Montagnani C, Donà D, Meini A, Felici E, Vergine G, et al., The Italian SITIP-SIP Pediatric Infection Study Group. Multicentre Italian study of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents, preliminary data as at 10 April 2020. *Euro Surveill*. 2020;25, 2000600. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.18202025>.
15. Parri N, Lenge M. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. *N Engl J Med*. 2020;383:187–90. 10.1056/NEJMc2007617.
16. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response. *JAMA*. 2020;10, 1001/jama.2020.4031. 10.1001/jama.2020.4031.
17. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease

- 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708–20, 10.1056/NEJMoa2002032.
18. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr*. 2020;109:1088–95.
19. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–62, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
20. Mizumoto K, Chowell G. Estimating Risk for Death from 2019 Novel Coronavirus Disease, China January-February 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020;26:1251–6.
21. Wei M, Yuan J, Liu Y, Fu T, Yu X, Zhang ZJ. Novel Coronavirus Infection in Hospitalized Infants Under 1 Year of Age in China. *JAMA*. 2020;323:1313–4.
22. González Brabin A, Iglesias-Bouzas MI, Nieto-Moro M, Martínez de Azagra-Garde A, García-Salido A. Apnea neonatal como manifestación inicial de infección por SARS-CoV-2 [Neonatal apnea as initial manifestation of SARS-CoV-2 infection] [published online ahead of print, 2020 Jun 11]. *An Pediatr (Barc)*. 2020;S1695–4033:30191–200, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.05.008>.
23. Nieto-Moro M, Ecclesia FG, Tomé-Masa I, Caro-Patón GDL, Leoz-Gordillo I, Cabrero-Hernández M, et al. SARS-CoV-2 and Streptococcus pneumoniae coinfection as a cause of severe pneumonia in an infant [published online ahead of print, 2020 Jun 29]. *Pediatr Pulmonol*. 2020;10, 1002/ppul.24916. doi:10.1002/ppul.24916.
24. Bhatnagar T, Murhekar MV, Soneja M, Gupta N, Giri S, Wig N, et al. Lopinavir/ritonavir combination therapy amongst symptomatic coronavirus disease 2019 patients in India: Protocol for restricted public health emergency use. *Indian J Med Res*. 2020;151(2 & 3):184–9, 10.4103/ijmr.IJMR\_502.20.
25. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:1787–99.
26. Cunningham AC, Goh HP, Koh D. Treatment of COVID-19: old tricks for new challenges. *Crit Care*. 2020;24:91.
27. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56, 105949.
28. Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet*. 2020;395:683–4.
29. García-Salido A, Leoz-Gordillo I, Martínez de Azagra-Garde A, Nieto-Moro M, Iglesias-Bouzas MI, García-Teresa MA, et al. Children in Critical Care Due to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: Experience in a Spanish Hospital [published online ahead of print, 2020 May 27]. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;10, 1097/PCC. 0000000000002475. doi:10.1097/PCC. 0000000000002475.
30. Cabrero-Hernández M, García-Salido A, Leoz-Gordillo I, Alonso-Cadenas JA, Gochi-Valdovinos A, González-Brabin A, et al. Severe SARS-CoV-2 Infection in Children With Suspected Acute Abdomen: A Case Series From a Tertiary Hospital in Spain. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39:e195–8.
31. Russell CD, Parajuli A, Gale HJ, Bulteel NS, Schuetz P, Cornelis PC, et al. The utility of peripheral blood leucocyte ratios as biomarkers in infectious diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2019;78:339–48.
32. Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med*. 2020;18:206.
33. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, Tan GB, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol*. 2020;95:131–4.
34. Bastidas HI, Márquez-Pérez T, García-Salido A, Luglietto D, García-Moreno R, Martínez de Azagra-Garde A, et al. Cerebral venous sinus thrombosis in a pediatric patient with COVID-19. *Neurol Clin Pract*. 2020, 10.1212/CPJ. 0000000000000899.
35. García-Salido A. Three Hypotheses About Children COVID19. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39:e157.