

Sintomatología, factores de riesgo y seroprevalencia en la población pediátrica diagnosticada con COVID-19

Doménica Sarahí Bunces L[1], Karen Serrano-Arévalo[1], Camila Montesinos-Guevara[1], Daniel Simancas-Racines[1], María Luisa Félix Salazar[1]

1. Universidad UTE. Centro de Investigación de Salud Pública y Epidemiología Clínica (CISPEC). Facultad de Ciencias de la Salud “Eugenio Espejo”. Quito, Ecuador.

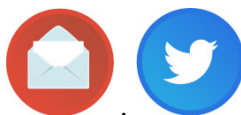
Doi: <https://doi.org/10.23936/pfr.v6i1.193>

PRÁCTICA FAMILIAR RURAL | Vol.6 | No.1 | Marzo 2021 | Recibido: 19/08/2020 | Actualizado: 26/11/2021 | Aprobado:18/02/2020

Cómo citar este artículo

Bunces, d., Serrano-Arévalo, K., Montesinos-Guevara, C., Simancas-Racines, D., Félix Salazar, M. Sintomatología, factores de riesgo y seroprevalencia en la población pediátrica diagnosticada con COVID-19. *Práctica Familiar Rural*. 2021 marzo; 6(1)..

Compartir en:



Resumen

El diagnóstico de COVID-19 en niños es un reto clínico especialmente para los médicos generales pues su prevalencia es menor en la infancia, la sintomatología es diversa y varía según la edad. Los niños pueden ser asintomáticos, presentar sintomatología leve o incluso llegar a tener cuadros graves como el Síndrome Inflamatorio Multisistémico. El propósito de este artículo de revisión es presentar la información científica más importante sobre seroprevalencia, cuadro clínico y factores de riesgo asociados a esta enfermedad infecciosa en la infancia con el fin de aportar al diagnóstico y manejo oportunos.

Palabras clave: niños, características clínicas, Covid-19, Sars-CoV-2, síndrome de activación multisistémica, síndrome de activación macrofágica.

Symptomatology, risk factors and seroprevalence in the pediatric population diagnosed with COVID-19

Abstract

The diagnosis of COVID-19 in children is a clinical challenge, especially for general practitioners, since its prevalence is lower in childhood, the symptoms are diverse and vary according to age. Children can be asymptomatic, present mild symptoms or even have serious conditions such as Multisystemic Inflammatory Syndrome. The purpose of this review article is to present the most important scientific information on seroprevalence, clinical symptoms and risk factors associated with this infectious disease in childhood in order to contribute to the timely diagnosis and management.

Key words: children, clinical characteristics, Covid-19, Sars-CoV-2, multisystemic activation syndrome, macrophage activation syndrome.

Introducción

La enfermedad COVID-19 es causada por el virus SARS-CoV-2, que ha ocasionado un gran impacto en la salud pública (1). Afecta tanto a adultos, como a adolescentes y lactantes de diversas edades.

En Diciembre de 2019 se reportó en Wuhan un brote de neumonía, mismo que fue alertado por la comisión de salud china a la Organización Mundial de la Salud (OMS)(2)(3). El 30 de Enero de 2020, la OMS reportó un estado de emergencia sanitaria y el 11 de Marzo de 2020 la enfermedad fue catalogada como una pandemia (4) .

El número de casos ha ido incrementando de tal forma que a la fecha de redacción de este artículo (febrero 2021), The Coronavirus Resource Center de la Universidad Johns Hopkins reporta 112'338.428 de casos a nivel mundial (5), y la Academia Americana de Pediatría hasta enero 2021 cifra a nivel mundial 2,5 millones de niños contagiados (6,7). En Ecuador, según el Ministerio de Salud Pública existen 250.828 casos confirmados, un total de 10.177 muertes y 4.682 casos probables (8). En el país, los casos en la infancia corresponden a < 1% en menores de 9 años, 1.5 % en niños de 10 a 14 años y 3.1% entre los 15 a 19 años.(8)

Estudios pediátricos con series grandes a nivel global, reportan una frecuencia mayor en varones, una edad promedio de 8.9 años y una mortalidad global de 0,09% (9,10,11). La mayoría de estudios han sido realizados en poblaciones caucásicas o asiáticas por lo que puede existir un sesgo en la descripción de la población afectada en lo que a etnia se refiere; blancos 56%, asiáticos 12%, afroamericanos 10% (12). Los estudios que han incluido a población latinoamericana, mencionan que COVID-19 puede ser más letal en este grupo poblacional debido a la limitación de acceso a la salud, factores socioeconómicos, hacinamiento, precariedad de servicios básicos, y enfermedades de alta prevalencia como la tuberculosis, el dengue, la malaria. En Ecuador la incidencia de niños nacidos con tuberculosis es de más de 40 por 100.000 (13)(14)(15).

La seroprevalencia se define como la proporción de individuos que presentan inmunoglobulinas (IgG o IgM) reactivas contra un agente infeccioso (proteínas S y nucleoproteína 34 en el caso de SARS-CoV-2) (16–18). En un estudio realizado en la población española, la seroprevalencia detectada en infantes menores a 1 año fue de 1.1% y aumentó con la edad; de 5 a 9 años a un 3%, y en la adolescencia alcanzó cifras similares a las de los adultos (19). Lachassinne et al. realizó un estudio en 22 guarderías con 327 niños de edades entre 4 meses a 4,4 años, encontrándose una seroprevalencia del 3,7%. Se presume que los niños que presentaban pruebas positivas se contagiaron en sus hogares, a través de sus familiares y no en las guarderías (20).

En un estudio realizado a inicios de la pandemia en 19 países de América Latina y el Caribe, se reportó una seroprevalencia en menores de 18 años del 1,7% (21). Los estudios en Europa encontraron seroprevalencias de 5,7 % en Italia (22), 3,8% en España. (23). En América Latina y el Caribe, existe una superposición de enfermedades como el dengue y la malaria que pueden dar lugar a un subregistro de los casos de COVID-19 (23). También influye

el momento en el que se realizan las pruebas serológicas, ya que un 90% de estas son positivas luego de 7 a 12 días de iniciados los síntomas (17,18,24).

Los síntomas de COVID-19 más destacados en adultos son la fiebre y la tos seca, mialgias, fatiga, anosmia y disgeusia (al inicio de la enfermedad) (7). El 80% de los pacientes cursan con un cuadro leve (7). En los niños es muy frecuente encontrar sintomatología digestiva como náuseas, vómito (32%) y diarrea (18). Hasta el momento se ha reportado que solo el 1% de niños se complican (8). Sin embargo, a medida que ha avanzado la pandemia, se han descrito en niños cuadros menos frecuentes, pero de mayor severidad y gravedad como el síndrome multisistémico inflamatorio (Kawasaki like) y el síndrome de activación macrofágica (9).

El impacto del COVID-19 en la infancia es grande y se ha dado en el ámbito tanto de la salud física como mental. En el caso de la lactancia materna, las madres con cuadros sospechosos o confirmados de COVID-19, sobre todo al inicio de la pandemia, dudaron sobre la seguridad de esta práctica y se vieron forzadas a utilizar sustitutos de leche materna (10).

Conocer las características clínicas del COVID-19 en niños es importante para realizar diagnósticos oportunos y por ende, aislamientos tempranos que permitan reducir su transmisión en la comunidad.

Características de la enfermedad en niños

El período de incubación en niños puede variar entre 2 y 14 días, y es mayor que en los adultos. Llega incluso hasta 21 días, con un promedio de 6.5 días mientras que en los adultos es de 5.4 días (26).

Transmisión vertical

La tasa de transmisión vertical hasta el momento parece ser baja, pero aún se necesitan más estudios que describan cómo se da el contagio y aclaren dudas sobre cómo cambia en relación al trimestre de gestación en el cual se produjo la infección, el tipo de parto y el tipo de infección de la gestante. Una revisión sistemática que incluyó a 936 recién nacidos de madres infectadas con COVID-19 encontró una prevalencia de 3.2 % (27). Para establecer el diagnóstico de transmisión vertical se hicieron estudios de hisopados nasofaríngeos, fecales, placentarios, de cordón umbilical, de líquido amniótico y de orina (28-30).

El Centro de Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC por sus siglas en inglés), en base a un informe de 5000 embarazadas, encontró que el 2,6 % de bebés tuvieron una prueba positiva para SARS-CoV-2, especialmente dentro de la semana posterior al parto, y cuando la madre presentaba la infección en el tercer trimestre de embarazo (31).

La mayoría de mujeres diagnosticadas de COVID-19 que dieron a luz fueron sometidas a cesárea (32–34), dado que no se conoce todavía el mecanismo por el cual se da la transmisión vertical (33).

Transmisión por aerosoles

La transmisión aérea o por aerosoles, secreciones respiratorias y saliva es la vía por la cual los recién nacidos pueden adquirir en la vida postnatal la enfermedad (35,36,37,38,39).

El virus utiliza para su ingreso el receptor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) 2, llega a los neumocitos tipo II, infecta a los linfocitos T y produce la muerte de los mismos, lo que explica la linfocitopenia profunda (40). Los niños podrían tener menor susceptibilidad al virus de SARS-CoV-2, en parte debido a una menor expresión del gen nasal de ECA (18). Esta supuesta menor susceptibilidad de los niños al SARS-CoV-2 podría explicarse debido a que el virus puede no unirse a los escasos o inmaduros receptores de ECA que expresan los niños, y permanecer por mucho más tiempo en el tracto gastrointestinal que en el tracto respiratorio, por lo que se puede explicar una PCR negativa en tracto respiratorio pero positiva en hisopado anal (18,24). Al momento se conoce que los niños tienen la misma probabilidad de contagiarse que los adultos, pero solo un 2% de ellos se hospitalizarán y la mayoría tendrán sintomatología leve (25,41).

Trasmisión por leche materna

Los estudios sobre la posible transmisión de SARS-CoV-2 a través de la leche materna aún son limitados, pero han permitido tomar decisiones importantes sobre un tema vital para el binomio madre/hijo como es la lactancia natural. Si bien se ha encontrado RT-PCR positivos en leche de madres infectadas (42,43), la gran mayoría de estudios han arrojado resultados negativos (44, 45, 46,47). Es importante señalar que la presencia de un RT-PCR positivo en una muestra no significa necesariamente la presencia de un virus viable en fase de replicación capaz de infectar; para confirmar dicha condición se requiere de un cultivo positivo o de la demostración de un ARNm subgenómico viral. Un estudio observacional realizado por Salvatore, mostró que un grupo de madres infectadas con COVID-19 que alimentaron a sus hijos con seno materno guardando las precauciones del uso de máscaras, así como del adecuado lavado de manos y mamas antes de lactar, no transmitieron el virus a sus hijos (47).

Se ha demostrado también que los métodos de pasteurización utilizados en los bancos de leche humana inactivan el SARS-CoV-2 (48). Adicionalmente, la detección de anticuerpos específicos sIgA en la leche materna de madres infectadas con SAR-CoV-2 sugiere una posible protección pasiva (25,44). Por ello, la recomendación actual del CDC, de la Academia Americana de Pediatría, de la Sociedad Pediátrica Canadiense; es mantener la lactancia materna ya sea a través de succión directa o en los casos en que ésta no es posible a través de leche extraída (21,6). En cualquier caso, las madres infectadas deben guardar las precauciones generales para reducir el riesgo de transmisión viral a través de aerosoles ya sea durante el amamantamiento o durante el proceso de extracción de la leche (49).

Presentación clínica

Zimmermann ha reportado, que el 90% de los niños con COVID-19 son asintomáticos o presentan sintomatología leve (41). En la mayoría de neonatos con COVID-19 la enfermedad es asintomática o leve. Los síntomas a esta edad son en su mayoría inespecíficos y similares a los encontrados en otros cuadros infecciosos como: fiebre, letargia, vómito, mala succión, distrés respiratorio y neumonía (50,51,52). Hasta el momento, existen pocos reportes de neonatos con enfermedad severa (53).

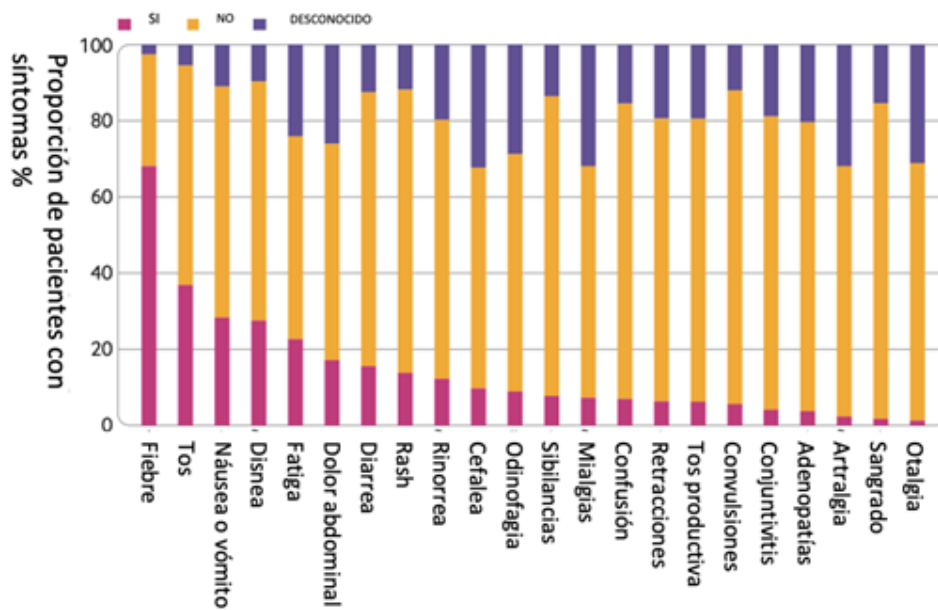
En el lactante, se ha descrito a la fiebre sin foco como un síntoma inicial de la enfermedad (54). El pre-escolar y el escolar tienen sintomatología comparable a la del adulto, se incluyen frecuentemente síntomas del aparato respiratorio superior acompañados de fiebre, mialgias e incluso sintomatología digestiva como diarrea y dolor abdominal (41). También es común encontrar manifestaciones cutáneas como eritema-edema acral, exantema urticarial o máculopapular, livedo reticularis (12,25,41,55). En los casos moderados a graves, la sintomatología relacionada con neumonía como taquipnea, sibilancias, estertores, crepitantes e hipoxemia es la prevalente (25,56).

El 1% de niños diagnosticados con COVID-19 presentan cuadros severos (57), compatibles con neumonía grave, síndrome de distrés respiratorio del adulto, falla multiorgánica, insuficiencia renal, acidosis metabólica, incluso shock y muerte; a pesar de esto, la mayoría de los niños tienen un buen pronóstico (25,32).

En una revisión sistemática de 7480 niños menores de 18 años con infección por COVID-19, se reportó que el 15 % de los casos fueron asintomáticos, el 42 % fueron leves, el 39 % fueron moderados (evidencia clínica o radiográfica de neumonía sin hipoxemia), el 2 % fueron graves (disnea, cianosis central, hipoxemia) y el 0,7 % fueron críticos (síndrome de dificultad respiratoria, insuficiencia respiratoria, shock) (58). Además, el desarrollo de enfermedad severa está ligada a factores de riesgo como la edad, pues es más frecuente en menores de 1 año (9) y en prematuros (12); y a la presencia de comorbilidades: obesidad (15%), diabetes (8%), convulsiones (6%), cardiopatías congénitas (4%), y enfermedades pulmonares crónicas como asma (4%) o inmunosupresión (57, 58,59,60,61, 62) .

Un estudio de cohorte prospectivo realizado en Reino Unido, que incluyó 260 hospitales con 651 niños y adolescentes hasta 19 años, describe como síntomas más frecuentes en esta población a la fiebre y tos, y los síntomas menos frecuentes a las artralgiás, sangrados y otalgia (Figura 1). (12)

Figura 1. Proporción de pacientes que presentaron cada sintomatología.



Traducido de Swann et al (12).

Síndrome inflamatorio multisistémico en niños con COVID-19 (MIS-C)

El MIS-C se denomina también síndrome “Kawasaki atípico o Kawasaki-like”. Este síndrome multisistémico se caracteriza por un cuadro hiperinflamatorio que lleva a falla multiorgánica, disfunción miocárdica, shock y muerte (62).

La presentación clínica incluye fiebre persistente, diarrea profusa que precede a las manifestaciones en piel y compromiso mucocutáneo (conjuntivitis, labios fisurados, exantema eritematoso y edema) parecido al que se encuentra en el Síndrome de Kawasaki, de ahí su nombre (62). Además, se describe en su evolución el “capillary leak syndrome” que consiste en una disfunción endotelial que lleva a la extravasación de plasma originando una tríada consistente en *shock* por colapso vascular, hemoconcentración e hipoalbuminemia (63) La sintomatología gastrointestinal ha dado lugar a diagnósticos de apendicitis aguda que incluso requirieron cirugía y resultaron ser adenitis mesentérica (64).

Los exámenes muestran marcadores inflamatorios elevados, linfopenia, trombocitopenia y consumo de complemento (62). Si bien se considera una manifestación post-infecciosa secundaria a la respuesta inmunológica, también se han descrito, aunque en menor frecuencia, casos en la fase aguda de la enfermedad por SARS-CoV-2 (65). Dado que la mayor parte de casos se presentan en la fase tardía de la infección, el examen de RT-PCR usualmente es negativo pero la serología muestra títulos altos de Inmunoglobulinas G en casi un 100% de los casos y de IgM en un 62% de pacientes (66).

Se describen alteraciones ecocardiográficas en el 38-100% de los pacientes (principalmente disfunción ventricular izquierda y efusión pericárdica), pero menos del 20% presentan aneurismas coronarios (67). No es una complicación común, por ello las series reportadas son pequeñas. En un estudio realizado en 21 niños, se reportó una edad promedio de 7,9 años. En 3 series de casos del 25 al 45 % de los pacientes eran negros, el 30 al 40 % hispanos, el 15 al 25 % blancos y del 3 al 28 % asiáticos (68,69). El 57% presentaron criterios de shock y el 76% de miocarditis y la mayoría (81%) requirió ingreso a cuidados intensivos (67,68,70,71). La figura 2 resume la frecuencia de síntomas observados en niños diagnosticados con MIS-C asociado a COVID-19 en un estudio observacional multicéntrico realizado en Reino Unido (72)

La OMS ha establecido una serie de criterios para realizar el diagnóstico clínico de MIS-C en niños entre 0 y 19 años; estos incluye fiebre por más de 3 días junto a 2 de los siguientes síntomas (73).

- Conjuntivitis bilateral no supurativa o signos de inflamación mucocutánea (boca, manos, pies).
- Hipotensión arterial o choque.
- Hallazgos de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis, o anomalías coronarias incluyendo hallazgos ecocardiográficos o aumento de troponina /NT -ProBNP)
- Evidencia de coagulopatía (Tp y Ttp prolongados, elevación de Dimero D).
- Manifestaciones gastrointestinales (diarrea, vómitos o dolor abdominal).
- Elevación de marcadores de inflamación como velocidad de eritrosedimentación (VSG), proteína C -reactiva (PCR), o procalcitonina.
- Ausencia de una causa bacteriana de inflamación o síndromes de choque tóxico estafilocócico o estreptocócico.
- Evidencia de COVID-19 (RT-PCR, prueba de antígeno o serología positiva) o contacto probable con pacientes con COVID-19.

A nivel inmunológico, el MIS-C presenta una tormenta de citoquinas, en especial de IL 17-A, IL 6, IL 1, CXCL-10 (36,38) y una disminución de las células T-CD4 en especial células T-CD8 y natural killers (74)(75). Posteriormente, ocurre una activación de células B y células plasmáticas lo que incrementa la producción de anticuerpos que producen una respuesta hiperinmune característica (70).

Figura 2. Síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico asociado temporalmente con SARS-CoV-2 síntomas más frecuentes

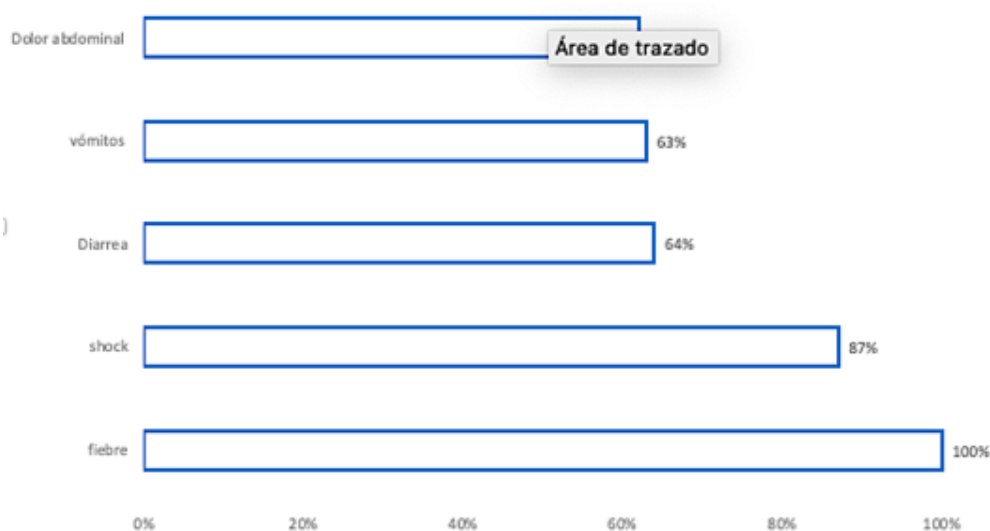


Figura 2. Proporción de pacientes que presentaron la sintomatología descrita. (72)

En una serie de 6 casos de niños con MIS-C reportada en Chile, la mitad de ellos presentaron sintomatología digestiva: vómito, diarrea, dolor abdominal intenso y todos reportaron fiebre y valores de proteína C reactiva, dímero D, ProBNP (Brain Natriuretic Peptide) y IL-6 alterados; a pesar de haber estado en la unidad de cuidados intensivos todos mejoraron (62). Los niños que presentan MIS-C y síndrome de distrés respiratorio pueden complicarse, requerir oxígeno, ventilación mecánica, sobreinfectarse y requerir antibioticoterapia intravenosa, lo que puede empeorar el pronóstico y aumentar considerablemente la mortalidad (76,77).

Síndrome de activación macrofágica (SAM)

Esta entidad es una de las complicaciones más graves de algunas enfermedades reumáticas, neoplásicas e infecciosas y se produce por una activación descontrolada del sistema inmune (78). La tríada clásica del SAM es fiebre, linfadenopatías y hepatoesplenomegalia y es común el compromiso del sistema nervioso central (convulsiones, confusión, coma). Sin embargo, puede presentarse simplemente con afectación multiorgánica simulando una sepsis. Además, pertenece al grupo de patologías llamadas linfocitosis hemofagocíticas y los pacientes con formas graves pueden desarrollar hemorragias a distintos niveles (78).

Las principales alteraciones analíticas y que permiten establecer el diagnóstico son: pancitopenia (principalmente trombocitopenia), hipertransaminasemia, hipoalbuminemia moderada, coagulopatía con hipofibrinogenemia y aumento de los productos de degradación de la fibrina como el dímero D e hiperferritinemia. También es usual encontrar hiponatremia y elevación de bilirrubina, triglicéridos y LDH (78).

En algunos estudios clínicos los niños que presentaron síndrome inflamatorio multisistémico post COVID-19, presentaron características clínicas del SAM (79,80). Un reporte de casos en Perú, encontró sintomatología de kawasaki completo en el 50% de los pacientes y de kawasaki incompleto en el 37%; en el 50% de los casos se encontraron parámetros laboratoriales de SAM: Ferritina mayor a 685 ng/dl, plaquetas menores a 181 000, TGO mayor a 48 U/L, triglicéridos mayor a 156 mg/dl y fibrinógeno menor a 360 mg/dl (81).

Conclusiones

1. Hasta el momento se conoce que los niños con COVID-19 tienen un curso de la enfermedad menos severo que el del adulto. Apenas el 1% son hospitalizados y tan solo el 0.09% mueren.
2. La mayor parte de los pacientes pediátricos con COVID-19 grave son menores de 1 año o tienen comorbilidades como neumopatías crónicas, cardiopatías congénitas o inmunodepresión.
3. No existe evidencia de transmisión de COVID-19 a través de la leche materna, por lo que en madres infectadas debemos promover la lactancia natural tanto en el contexto hospitalario como en casa.
4. La madre infectada que amamanta o se extrae leche materna, no requiere ninguna medida de prevención adicional a las recomendadas para la población general y para una lactancia saludable.
5. La sintomatología del COVID-19 en niños es diferente a la de los adultos, especialmente en el neonato y el lactante. El pre-escolar y el escolar tienen una sintomatología comparable a la del adulto, pero con mayor frecuencia presentan sintomatología digestiva.
6. El síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado con COVID-19 no es frecuente, y puede presentarse de forma temprana o tardía dentro del curso de la enfermedad. Comparte características clínicas con el kawasaki y el síndrome de activación macrofágica, por lo cual en la presencia de estos cuadros debe siempre descartarse la infección por SARS-COV 2.

Referencias bibliográficas

1. Rothan Hussin A, Byrareddy Siddappa N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020;109(February):102433. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>
2. OMS. Brote de enfermedad por coronavirus (COVID-19) [Internet]. (citado 24 Febrero 2021) disponible en: https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019?gclid=EAIAIQobChMIupWEuODT7gIV1-bjBx38PgrxEAYASAAEgKOPPD_BwE
3. Yanping Zhang. CDC China [Internet]. 2020. (citado 24 Febrero 2021). Disponible en : <http://www.gdcvault.com/free/gdc-china-09/>
4. Organización Mundial de la Salud. COVID-19 : Cronología de la actuación de la OMS [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2020. p. 1–5. (citado 24 Febrero 2021) Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/detail/08-04-2020-who-timeline---covid-19>
5. Mapa COVID-19 - Centro de recursos de coronavirus de Johns Hopkins [Internet]. Coronavirus Resource Center. 2020. (citado 24 Febrero 2021) Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
6. American Pediatrics Society. [Internet]. 2020.(citado 24 Febrero 2021) Disponible en: <https://www.aappublications.org/news/2020/11/02/coviddata110220>
7. Melissa Jenco-APPNews. Los casos pediátricos de COVID-19 superan el récord en una sola semana [Internet].

2021. p. 1 . Disponible en : <https://www.aappublications.org/news/2021/01/19/pediatric-covid-cases-weekly-record-011921>
8. Situación Nacional por COVID-19 INFOGRAFÍA N°339 Inicio 29/02/2020- Corte 31/01/2021 08:00. Minist Salud Pública [Internet]. 2021;1–5. (citado 24 Febrero 2021) Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2021/01/INFOGRAFIA-NACIONALCOVID19-COE-NACIONAL-08h00-31012021.pdf>
9. Deville, J, Song E, Oullette C. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Clinical manifestations and diagnosis in children - UpToDate [Internet]. Vol. 2019, UpToDate. 2020. p. 1–24. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-clinical-manifestations-and-diagnosis-in-children?sectionName=CLINICAL-MANIFESTATIONS&topicRef=5978&anchor=H827791115&source=see_link#H2167437221
10. Hoang A, Chorath K, Moreira A, Evans M, Burmeister F, Burmeister F. COVID-19 en 7780 pacientes pediátricos una revisión sistemática. *Eclinical Med.* 2020; Disponible en: <https://reference.medscape.com/medline/abstract/32766542>
11. Xiaoxia Lu MD, Liqiong Zhang MD, Hui Du MD. SARS-CoV-2 Infection in Children. *new engl J Med* [Internet]. 2020;February(Coorspondance):2008–9. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMc2005073?articleTools=true>
12. Swann O V., Holden KA, Turtle L, Pollock L, Fairfield CJ, Drake TM, et al. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: Prospective multicentre observational cohort study. *BMJ.* 2020;370.
13. Muñoz-Price LS, Nattinger AB, Rivera F, Hanson R, Gmehlin CG, Perez A, et al. Racial Disparities in Incidence and Outcomes Among Patients With COVID-19. *JAMA Netw open* [Internet]. 2020;3(9):e2021892. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2770961?resultClick=1>
14. Sullivan JJPS. *JMIR - Similarities and Differences in COVID-19 Awareness, Concern, and Symptoms by Race and Ethnicity* [Internet]. 2020. p. 3. Disponible en: <https://www.jmir.org/2020/7/e20001/>
15. Lisa V Adams, Jeffrey R Starke. Latent tuberculosis infection in children - UpToDate [Internet]. 2018. p. 1–21. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/latent-tuberculosis-infection-in-children>
16. Ministerio de Sanidad. estudio ene-COVID19: primera ronda estudio nacional de sero-epidemiología de la infección por SARS-COV-2 en España (Informe preliminar 13 de mayo de 2020). Gob España [Internet]. 2020; (May 13). Disponible en: https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/ene-covid/docs/ESTUDIO_ENE-COVID19_SEGUNDA_RONDA_INFORME_PRELIMINAR.pdf
17. Xu X, Sun J, Nie S, Li H, Kong Y, Liang M, et al. Seroprevalence of immunoglobulin M and G antibodies against SARS-CoV-2 in China. *Nat Med* [Internet]. 2020;26(8):1193–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-0949-6>
18. Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, Oteo J, Hernán MA, Pérez-Olmeda M, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. *Lancet.* 2020;396(10250):535–44.
19. Viner RM, Mytton OT, Bonell C, Melendez-Torres GJ, Ward JL, Hudson L, et al. Susceptibility to and transmission of COVID-19 amongst children and adolescents compared with adults: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv.* 2020;2020.05.20.20108126. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.05.20.20108126>
20. Lachassinne E, de Pontual L, Caseris M, Lorrot M, Guilluy C, Naud A, et al. SARS-CoV-2 transmission among children and staff in daycare centres during a nationwide lockdown in France: a cross-sectional, multicentre, seroprevalence study. *Lancet Child Adolesc Heal.* 2021;4642(21):1–9.
21. CDC. Coronavirus Disease 2019 in Children [Internet]. 2020. (Citado el 24 Febrero 2021).Disponible en: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6914e4.htm?s_cid=mm6914e4_w
22. Edward Livingston, MD; Karen Bucher, MA C. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 2020; Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763401>
23. Atamari , Cruz N, Condori H, Nuñez Paucar M, Rondón Abuhadba H, Ordoñez Linares E, et al. Caracterización de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en niños y adolescentes en países de América Latina y El Caribe: Estudio descriptivo Vol. 20, *Medwave.* 2020. p. e8025. Disponible en: <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Estudios/Investigacion/8025.act>
24. Li X, Xu W, Dozier M, He Y, Kirolos A, Theodoratou E. The role of children in transmission of SARS-CoV-2: A rapid review. *J Glob Health.* 2020;10(1):1–10.
25. Dong Y, Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China.

Pediatrics [Internet]. 2020;145(6). Disponible en: <https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/145/6/e20200702.full.pdf>

26. She J, Liu L, Liu W. COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children. *J Med Virol* [Internet]. 2020;92(7):747–54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25807>

27. Berghella V. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pregnancy issues [Internet]. Vol. 1, UpToDate. Uptodate; 2020. p. 1–22. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-pregnancy-issues/print?search=coronavirus&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3

28. Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, Popkhadze S, Grimshaw A, Tal O, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 224, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2021. p. 35-53.e3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32739398/>

29. Alexandre J, Vivanti, Christelle Vauloup-Fellous, Sophie Prevot, Veronique Zupan, Cecile Suffee, Jeremy Do Cao AB& DDL. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection | *Nature Communications* [Internet]. *Natures Comunications*; 2020. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41467-020-17436-6>

30. Von Kohorn I, Stein SR, Shikani BT, Ramos-Benitez MJ, Vannella KM, Hewitt SM, et al. In Utero Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection [Internet]. Vol. 9, *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2020. p. 769–71. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.universidadeuropea.es/33089311/>

31. Woodworth KR, Olsen EO, Neelam V, Lewis EL, Galang RR, Oduyebo T, Aveni K, Yazdy MM, Harvey E, Longcore ND, Barton J, Fussman C, Siebman S, Lush M, Patrick PH, Halai UA, Valencia-Prado M, Orkis L, Sowunmi S, Schlosser L, Khuwaja S, Read JS, Hall AJ, Meane TV. Pregnancy and Infant Linked Outcomes Team (PILOT). Birth and Infant Outcomes Following Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy. 2020. Disponible en: [10.15585/mmwr.mm6944e2](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6944e2).

32. Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, Bruno R, Perlini S, et al. Severe Acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: A systematic review. *JAMA Pediatr*. 2020;174(9):882–9.

33. Zaigham M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(7):823–9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262097/>

34. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. 2020;395(10226):809–15. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3)

35. Ayesha Mirza. Enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en niños_ fundamentos de la práctica, antecedentes, fisiopatología. *Medscape*; 2021. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/2500132-overview?src=emailthis#a4>

36. OMS. Modos de transmisión del virus que causa COVID-19: implicaciones para las recomendaciones de precaución de IPC [Internet]. Modos de transmisión del COVID-19. 2020. p. 1–1. (citado 24 Febrero 2021) Disponible en : <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>

37. CDC. Cómo se propaga el coronavirus. [Internet]. (Citado 24 Febrero 2021). Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/how-covid-spreads.html>

38. UpToDate. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Questions and answers [Internet]. (Citado 24 Febrero 2021). Disponible en: <https://www.uptodate-com.ezproxy.javeriana.edu.co/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-questions-and-answers>

39. Ministerio de sanidad igualdad y asuntos sociales. Información Científica-Técnica Coronavirus. Cent Coord Alertas y Emergencias Sanit. 2021;1:73. (Citado 24 Febrero 2021). Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/ITCoronavirus/informesPrevios.htm>

40. W. Joost Wiersinga, MD, Andrew Rhodes, MD, Allen C. Cheng M. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;

41. 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(5):355–68. Disponible en: https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2020/05000/Coronavirus_Infections_in_Children_Including.1.aspx

42. Shen K, Yang Y. Diagnóstico , tratamiento y prevención actualizados de COVID-19 en niños : declaración de consenso de expertos. *Nat Public Heal Emerg* 2020;1–8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7180653/>
43. Wu H, Zhu H, Yuan C, Yao C, Luo W, Shen X, et al. Clinical and Immune Features of Hospitalized Pediatric Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan , China. 2020;2019(6):1–10. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2766670>
44. Fox A, Marino J, Amanat F, Krammer F, Hahn-Holbrook J, Zolla-Pazner S, et al. Evidence of a significant secretory-IgA-dominant SARS-CoV-2 immune response in human milk following COVID-19. *MedRxiv* 4 May 2020. [DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.05.04.20089995>]
45. Elshafeey F, Magdi R, Hindi N, Elshebiny M, Farrag N, Mahdy S, et al. A systematic scoping review of COVID-19 during pregnancy and childbirth. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* 2020;150(1):47-52. [DOI: [10.1002/ijgo.13182](https://doi.org/10.1002/ijgo.13182)]
46. Lackey KA, Pace RM, Williams JE, Bode L, Donovan, SM, Jarvinen KM, et al. SARS-CoV-2 and human milk: What is the evidence? *Maternal Child Nutrition* 30 May 2020 [Epub ahead of print];:e13032. [DOI: [10.1111/mcn.13032](https://doi.org/10.1111/mcn.13032)]
47. Yang N, Che S, Zhang J, Wang X, Tang Y, Wang J, et al. Breastfeeding of infants born to mothers with COVID-19: a rapid review. www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.13.20064378v1.full.pdf (accessed prior to 8 July 2020). [DOI: [10.1101/2020.04.13.20064378](https://doi.org/10.1101/2020.04.13.20064378)]
48. -Chin, A. W., Chu, J. T., Perera M. R., Hui, K. P., Yen, H. L., Chan, M. C., Peiris, M., & Poon, L. L. (2020). Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. *The Lancet Microbe*. Advanced online publication. DOI:10.1016/S2666-5247(20)30003-3
49. Sulaski, Alyson. AAP issues guidance on breastfeeding during COVID-19 pandemic. (consultado 24 de Febrero del 2021). Disponible en: www.aappublications.org
50. Dumpa V, Kamity R, Vinci AN, Noyola E, Noor A. Neonatal Coronavirus 2019 (COVID-19) infection: a case report and review of literature. *Cureus* 2020;12(5):e8165. [DOI: [10.7759/cureus.8165](https://doi.org/10.7759/cureus.8165)]
51. Ma X, Zhu J, Du L. Neonatal management during the coronavirus disease (COVID-19) outbreak: the Chinese experience. *Neoreviews* 2020;21(5):e293-e297. [DOI: [10.1542/neo.21-5-e293](https://doi.org/10.1542/neo.21-5-e293)]
52. White A, Mukherjee P, Stremming J, Sherlock LG, Reynolds RM, Smith D, et al. Neonates hospitalized with community-acquired SARS-CoV-2 in a Colorado neonatal intensive care unit. *Neonatology* 2020;EPUB:EPUB. [DOI: [10.1159/000508962](https://doi.org/10.1159/000508962)]
53. Munoz AC, Nawaratne U, McMann D, Ellsworth M, Meliones J, Boukas K. Late-onset neonatal sepsis in a patient with Covid-19. *New England Medical Journal* 2020;382:e49. [DOI: [10.1056/NEJMc2010614](https://doi.org/10.1056/NEJMc2010614)]
54. Blázquez-Gamero D, Epalza C, Cadenas JAA, Gero LC, Calvo C, Rodríguez-Molino P, et al. Fever without source as the first manifestation of SARS-CoV-2 infection in infants less than 90 days old. [Internet]. *European journal of pediatrics*. 2021. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3360612>
55. Shen K, Yang Y. Diagnóstico , tratamiento y prevención actualizados de COVID-19 en niños : declaración de consenso de expertos. *Nat Public Heal Emerg* [Internet]. 2020;1–8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7180653/>
56. Wu H, Zhu H, Yuan C, Yao C, Luo W, Shen X, et al. Clinical and Immune Features of Hospitalized Pediatric Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan , China. 2020;2019(6):1–10. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2766670>
57. Coronavirus Disease 2019 in Children — United States, February 12–April 2, 2020 | MMWR [Internet]. UNANI; Available from: https://sci-hub.se/https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6914e4.htm?s_cid=mm6914e4_w
58. Ansel Hoang ,Kevin Chorath, Axel Moreira , Mary Evans , Finn Burmeister-Morton , Fiona Burmeister ,Rija Naqvi , Matthew Petershack y AM. COVID-19 en 7780 pacientes pediátricos: una revisión sistemática. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2020; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7318942/>
59. Gomez L. Coinfección y otras características clínicas del COVID-19 en Pediatría [Internet]. De, sociedad Española de pediatría extrahospitalaria y atención primaria. Disponible en: <https://sepeap.org/coinfeccion-y-otras-caracteristicas-clinicas-del-covid-19-en-pediatria/>
60. Zimmermann Petra, Curtis N. Infecciones por coronavirus en niños, incluido Covid-19: una descripción general de la epidemiología, características clínicas, diagnóstico, tratamiento y opciones de prevención en niños. *Pediatr Infect Dis* 2020; 5:5–355.

https://journals.lww.com/pidj/fulltext/2020/05000/coronavirus_infections_in_children_including.1.aspx

61. Ross CE, Mckiernan CA, Heidemann SM, Kleinman LC, Sen AI, Hall MW, et al. Characteristics and Outcomes of Children With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units. 2020;2019:1–6.
62. Yagnam F, Drago M, Izquierdo G, Piñera C, Keiva I, Rojas J, et al. Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico asociado a COVID-19. Reporte preliminar de 6 casos en una Unidad de Paciente Crítico Equipo COVID-19 Hospital de niños Dr. Exequiel González Cortés*. Rev Chil Pediatr. 2020;6–8.
63. V. Arnaiz, A. de la Serna, R.A. Rivas, A.R. Ruiz, G. Zugazabeitia y J.I. Cornago. Med. Intensiva vol.36 no.3 abr. 2012
64. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. Circulation. 2020. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360>.
65. Esposito, S. Principi, N. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Related to SARS-CoV-2. Pediatric Drugs. 2021. Disponible en: <https://europepmc.org/article/pmc/pmc7819738>
66. De Coll-Vela LE, Zamudio-Aquise MK, Nuñez-Paucar H, Bernal-Mancilla RR, Schult-Montoya SC, Ccorahua-De La Paz M, et al. Síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19 en niños: serie de casos en un hospital pediátrico de Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica . 2020;37(3):559–65. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v37n3/1726-4642-rins-37-03-559.pdf>
67. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study [Internet]. Vol. 395, The Lancet. 2020. p. 1771–8. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31103-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31103-X/fulltext)
68. Friedman, K. Kaplan, S. Sundel, R. Randolph, A. Tepas, E. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) clinical features, evaluation, and diagnosis. Vol. 2019. 2021. p. 1–24. Disponible en: https://www-uptodate-com.ezproxy.universidadeuropea.es/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-clinical-features-evaluation-and-diagnosis?search=misc&topicRef=127488&source=see_link
69. Leora R Feldstein 1, Erica B Rose 1, Steven M Horwitz 1, Jennifer P Collins 1, Margaret M Newhams 1, Mary Beth F hijo 1, Jane W Newburger 1, Lawrence C Kleinman 1, Sabrina M Heidemann 1, Amarilis A Martín 1, Aalok R Singh 1, Simon Li 1, Keiko M Tarquinio S a los investigadores de C-19 ; E de respuesta de CC-19. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C)- ClinicalKey [Internet]. 2020. Disponible en: https://www-clinicalkey-es.ezproxy.javeriana.edu.co/#!/content/clinical_overview/67-s2.0-6a614ae9-7b09-4bc4-b290-58dfe436be4c#inline-reference-1
70. Primaria SE de PE y A. Síndrome inflamatorio multisistémico tipo Kawasaki en niños durante la pandemia de Covid-19 _ SEPEAP - [Internet]. 2020. Disponible en: <https://sepeap.org/sindrome-inflamatorio-multisistemico-tipo-kawasaki-en-ninos-durante-la-pandemia-de-covid-19/>
71. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, Lillie J, Brierley J, Waters G, et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study [Internet]. Vol. 4, The Lancet Child and Adolescent Health. 2020. p. 669–77. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.universidadeuropea.es/32653054/>
72. Natasha A. Dean A. Herrera, A. Lakshminrusimha, S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. Child basel . 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7401880/>
73. OMS. Síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes con COVID-19. 2020; 1–3. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332191/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Multisystem_Syndrome_Children-2020.1-spa.pdf
74. García-Salido A, Targarro García A. Consenso nacional sobre estabilización y tratamiento del Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS). Asoc Española Pediatría [Internet]. 2020;2. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/aep.sim-peds.v1.pdf>
75. Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M, Boneparth A, Kernie SG, Orange JS, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Related to COVID-19 in Previously Healthy Children and Adolescents in New York City. JAMA - J Am

Med Assoc. 2020;324(3):294–6.

76. María Fernanda Badue Pereira 1, Nadia Litvinov 1 SCLF. Espectro clínico severo con alta mortalidad en pacientes pediátricos con COVID-19 y síndrome inflamatorio multisistémico - PubMed [Internet]. Instituto da Crianca e do Adolescente (ICr), Hospital das Clinicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, SP, BR.; 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32844958/>

77. Tanner T, Wahezi DM. Hyperinflammation and the utility of immunomodulatory medications in children with COVID-19. *Paediatr Respir Rev* [Internet]. 2020;35:81–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2020.07.003>

78. Núñez Cuadros E, Galindo Zavala R, Díaz-Cordovés Rego G. Síndrome de activación macrofágica. *Protoc diagn ter pediatr*. 2020;2:89-10079.

79. De Coll-Vela LE, Zamudio-Aquise MK, Nuñez-Paucar H, Bernal-Mancilla RR, Schult-Montoya SC, Ccorahua-De La Paz M, et al. Síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19 en niños: serie de casos en un hospital pediátrico de Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2020;37(3):559–65. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v37n3/1726-4642-rins-37-03-559.pdf>

80. Martha Patricia Márquez-Aguirre,¹ Alfredo Gutiérrez-Hernández,² Sandra Luz Lizárraga-López,² Cleotilde Mireya Muñoz-Ramírez,² Sandra Tania Ventura-Gómez,² Patricia María del Socorro Zárate-Castañón,² Luis Adrián González-Mercado,³ Alexis Amado López-Alamilla,³ Ricardo Palma-Pérez,³ Adolfo Reyes-Hernández³ . Espectro clínico de covid-19, enfermedad en el paciente pediátrico. *Acta pediatr Mex*. 2020;41(Supl 1):S64-S71.

81. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. Vol. 395, *The Lancet*. 2020. p. 1771–8. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31103-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31103-X/fulltext)