

Coinfección y otras características clínicas de COVID-19 en niños

Qin Wu, MD, ^{1,2,3,4} Yuhua Xing, MD, ^{1,2,3,4} Lei Shi, MB, ^{1,2,3,4} Wenjie Li, MS, ^{1,2,3,4} Yang Gao, MS, ^{1,2,3,4} Silin Pan, PhD, MD, ^{1,2,3,4} Ying Wang, MS, ^{1,2,3,4} Wendi Wang, MS, ^{1,2,3,4} Quansheng Xing, PhD, MD ^{1,2,3,4}

una bstract

TRASFONDO Y OBJETIVOS: Síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) es una nueva identidad fi ed patógeno que se propaga principalmente por gotitas. La mayoría de los estudios publicados se han centrado en pacientes adultos con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), pero los datos sobre pacientes pediátricos son limitados. En este estudio, nuestro objetivo fue determinar las características epidemiológicas y las características clínicas de pacientes pediátricos con COVID-19.

MÉTODOS: Revisamos y analizamos datos sobre pacientes pediátricos con laboratorio fi rmed COVID-19, que incluye información básica, historia epidemiológica, manifestaciones clínicas, de laboratorio y radiológicas. fi resultados, tratamiento, resultado y resultados de seguimiento.

RESULTADOS Un total de 74 pacientes pediátricos con COVID-19 se incluyeron en este estudio. De los 68 pacientes de casos cuyos datos epidemiológicos estaban completos, 65 (65 de 68; 95.59%) eran contactos domésticos de adultos. La tos (32.43%) y la fiebre (27.03%) fueron los síntomas predominantes de 44 (59.46%) pacientes sintomáticos al inicio de la enfermedad. Se encontraron anomalías en el recuento de leucocitos en 23 (31.08%) niños y 10 (13.51%) niños con recuento anormal de linfocitos. De los 34 (45.95%) pacientes que tuvieron resultados de pruebas de ácido nucleico para patógenos respiratorios comunes, 19 (51.35%) mostraron coinfección con otros patógenos distintos al SARS-CoV-2. Diez (13.51%) niños tuvieron análisis de reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa en tiempo real para muestras fecales, y 8 de ellos mostraron una existencia prolongada de ARN de SARS-CoV-2.

CONCLUSIONES Los pacientes pediátricos con COVID-19 presentaron características epidemiológicas, clínicas y radiológicas distintas de los pacientes adultos. Casi la mitad de los niños infectados tenían coinfección con otros patógenos respiratorios comunes. No es raro que los pacientes pediátricos tengan desprendimiento fecal prolongado de ARN de SARS-CoV-2 durante la fase de convalecencia.

¹ Qingdao Mujeres y Niños ' s Hospital de la Universidad de Qingdao, Qingdao, China; ² Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad China de Hong Kong, Región Administrativa Especial de Hong Kong, China; y ³ Wuhan Children ' Hospital y Facultad de Medicina de Tongji, Universidad de Ciencia y Tecnología de Huazhong, Wuhan, China.

⁴ Contribuido igualmente como co- fi primeros autores.

Los doctores Q. Xing, W. Wang e Y. Wang conceptualizaron y diseñaron el estudio, redactaron el manuscrito inicial y revisaron y revisaron el manuscrito; Los doctores Wu e Y. Xing y la Sra. Shi conceptualizaron y diseñaron el estudio, coordinaron y supervisaron la recopilación de datos, y revisaron críticamente el manuscrito en busca de contenido intelectual importante; Los doctores Li, Gao y Pan diseñaron los instrumentos de recolección de datos, recolectaron datos, realizaron los análisis iniciales y revisaron y revisaron el manuscrito; y todos los autores aprobaron el fi manuscrito final tal como se presenta y acepta ser responsable de todos los aspectos del trabajo.

DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0961> Aceptado para su

publicación el 1 de mayo de 2020

Dirección de correspondencia a Quansheng Xing, PhD, MD, Departamento de Pediatría, Qingdao Women and Children ' s Hospital de la Universidad de Qingdao, No. 6 Tongfu Rd, Qingdao 266034, China. Correo electrónico: xingsq0532@163.com

QUÉ ' S CONOCIDO EN ESTE TEMA: El coronavirus respiratorio agudo severo 2 es una nueva identidad fi ed patógeno que se propaga principalmente por gotitas. La mayoría de los estudios publicados se han centrado en pacientes adultos con enfermedad por coronavirus 2019, pero los datos sobre pacientes pediátricos son limitados.

LO QUE AGREGA ESTE ESTUDIO: Los niños con enfermedad por coronavirus 2019 presentaron características clínicas distintas de los pacientes adultos. En particular, la coinfección con otros agentes patógenos respiratorios fue común en pacientes pediátricos, lo que resalta la importancia para el cribado del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo.

Citar: Wu Q, Xing Y, Shi L y col. Coinfección y otras características clínicas de COVID-19 en niños. *Pediatría*. 2020; 146 (1): e20200961

Durante los últimos 3 meses, enfrentamos el brote de rápido crecimiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) que se extendió por China y se extendió rápidamente a todo el mundo. El agente etiológico, el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), fue identificado y se describió como un nuevo patógeno altamente contagioso para la población general, con una tasa de mortalidad relativamente alta. A finales de abril de 2020, 0,3 millones de personas se notificaron con casos calificados de COVID-19 en más de 200 países y regiones de todo el mundo, causando 200 000 muertes. Actualmente, el centro epidémico se ha trasladado a los Estados Unidos y Europa. En los primeros estudios sobre COVID-19, investigadores chinos

han proporcionado conocimiento de primera mano y valiosas experiencias de tratamiento para que otros países aprendan, pero la mayoría de los estudios se dirigieron a pacientes adultos. La mayoría de las publicaciones sobre casos pediátricos de COVID-19 durante la etapa temprana de la enfermedad fueron informes de casos o estudios con un tamaño de muestra relativamente pequeño. Para determinar el espectro de la enfermedad en niños, recolectamos y analizamos

datos epidemiológicos, clínicos, de laboratorio y radiológicos de 74 casos pediátricos de COVID-19 en 2 ubicaciones del norte y sur de China. Esperamos que nuestro estudio se utilice para ampliar la comprensión de la infección por SARS-CoV-2 en niños y proporcionar una idea de las estrategias de tratamiento y el control profiláctico de la enfermedad.

MÉTODOS Fuentes

de datos

Del 20 de enero al 27 de febrero de 2020, revisamos retrospectivamente los registros médicos electrónicos de 74 casos pediátricos de COVID-19 ingresados en Qingdao Women and Children's Hospital y niños de Wuhan's Hospital, incluidos los datos registrados durante la hospitalización y el período de seguimiento. Información de referencia (sexo,

edad, peso, tiempo de inicio, tiempo de diagnóstico por prueba de ácido nucleico del SARS-CoV-2 y fecha de ingreso y alta), historia epidemiológica, manifestaciones clínicas, de laboratorio y radiológicas. Los hallazgos, el tratamiento, el resultado y los datos de seguimiento se registraron con formularios estandarizados de recolección de datos. Este estudio fue aprobado por la junta de revisión institucional del comité de ética de Qingdao Women and Children's Hospital (QFELL-KY-2020-11), y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los pacientes y tutores legales antes de la inscripción.

Determinación del historial de exposición

Se recopilaron y clasificaron datos epidemiológicos detallados de todos los casos de pacientes. De acuerdo con los pacientes del caso eran contactos familiares de pacientes adultos, la secuencia de infección dentro de las familias y si los niños infectados transmitieron el virus a otros.

Laboratorio Confirmación

La confirmación de COVID-19 se basó en un resultado positivo para la prueba de reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR) del SARS-CoV-2 en hisopos nasofaríngeos por el laboratorio del hospital y fue doble confirmada por los Centros locales para el Control y Prevención de Enfermedades utilizando el mismo protocolo RT-PCR. Una vez más, la decisión final sobre el diagnóstico de COVID-19 se realizó de acuerdo con la orientación provisional de la Organización Mundial de la Salud.

Diagnóstico Clasificación

De acuerdo con los expertos, la declaración de consenso sobre el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de la nueva infección por coronavirus 2019 en niños emitida por el Grupo de Respirología de la Sociedad de Pediatría de China, los pacientes eran clasificados en 5 tipos (Tabla 1): infección asintomática, infección aguda del tracto respiratorio superior,

neumonía leve, neumonía grave y casos críticos (síndrome de dificultad respiratoria aguda y síndrome respiratorio agudo severo [SRAS]). La neumonía leve se subdividió en tipos subclínicos y clínicos según las manifestaciones clínicas.

Análisis estadístico

Los datos categóricos se expresaron como un número y porcentaje, y los datos continuos se expresaron como una mediana con un rango o intercuartil. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software SAS (SAS

9.4; SAS Institute, Inc, Cary, NC).

Rol de la Fuente de Financiamiento

El financiador del estudio no tuvo ningún papel en el diseño del estudio, la recopilación de datos, el análisis de datos, la interpretación de datos o la redacción de este artículo. Los autores correspondientes tuvieron acceso total a todos los datos del estudio y tuvieron responsabilidad final de la decisión de enviar para su publicación.

RESULTADOS Características

básicas

Ninguno de los 74 niños infectados tenía comorbilidades. Los datos detallados de las características basales de los pacientes se enumeran en la Tabla 2, y la línea de tiempo de progresión de la enfermedad, incluida la fecha de ingreso, diagnóstico y alta y el

la fecha final de seguimiento se muestra en la figura 1.

Características Epidemiológicas

Se recopiló información completa del historial de exposición de 68 de los 74 pacientes (91,9%). Excepto por 3 casos esporádicos, 65 (65 de 68; 95,6%) pacientes de casos eran contactos domésticos de adultos cuyos síntomas se desarrollaron antes y la última estaba en un caso resuelto dentro de la familia, incluyendo 18 (27,7%) siendo el segundo miembro infectado de la familia, 23 (35,4%) siendo el tercero, 14

TABLA 1 Delaware fi niciones de tipos clínicos de COVID-19 en niños

	Criterios de diagnóstico
Infección asintomática	Resultados positivos de la prueba de RT-PCR para SARS-CoV-2 Sin manifestaciones de síntomas clínicos Sin imágenes torácicas anormales fi hallazgos
Tracto respiratorio superior agudo infección	Síntomas de las vías respiratorias superiores (p. Ej., Fiebre, tos, dolor faríngeo, congestión nasal, fatiga, dolor de cabeza y mialgia)
Neumonía leve	Sin signos de neumonía por imagen torácica o sepsis Sin síntomas (tipo subclínico) o con fiebre o síntomas respiratorios como tos (tipo clínico) Con imágenes de tórax que indican neumonía Sin alcanzar los criterios de neumonía grave
Neumonía severa	Cumplir cualquiera de los siguientes criterios: Aumento de la frecuencia respiratoria: ≥ 70 veces / min (< 1 año) o ≥ 50 veces / min (≥ 1 año) (después de descartar los efectos de la fiebre y llanto) saturación de oxígeno, $\leq 92\%$ Hipoxia: respiración asistida (gemidos, farsa nasal y 3 signos cóncavos), cianosis y / o apnea intermitente. Alteración de la conciencia: somnolencia, coma o convulsiones. fi cultivo, con signos de deshidratación
Casos críticos	Aquellos que cumplen con cualquiera de los siguientes criterios y requieren atención en la UCI: Insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica (p. Ej., SDRA, hipoxia persistente que no se puede aliviar por inhalación a través de catéteres o máscaras nasales) Choque séptico En combinación con la falla de otros órganos

SDRA, síndrome de dificultad respiratoria aguda.

(21.5%) es el cuarto, 9 (13.9%) es el fi quinto, y 1 (1.5%) es el sexto. No ha habido evidencia que revele que el virus se transmitió de niños a otros.

Características clínicas

Diagnóstico y Classi fi catión

Solo hubo 1 caso de neumonía grave entre los 74 niños infectados, y el resto consistió en 20 casos de infección asintomática, 24 casos de infección aguda del tracto respiratorio superior y 29 casos de neumonía leve, que representan el 27.0%, 32.4% y 39.2% , respectivamente. Treinta (40.5%) niños no tenían síntomas clínicos y **fueron identi fi editado por las pruebas de detección de ácido nucleico del SARS-CoV-2, y 20 de ellas fueron fi nally con fi rmed como portadores asintomáticos, mientras que 10 niños eran clasi fi Ed como pacientes subclínicos de neumonía leve.**

Manifestaciones clínicas

La tos (32.4%) y la fiebre (27.0%) fueron el síntoma más común al inicio de la enfermedad. Otros síntomas

incluyeron fatiga, congestión torácica, anorexia, diarrea, disnea, dolor de cabeza y expectoración, mientras que la mialgia, la faringalgia, los mareos y la mialgia fueron poco frecuentes (tabla 2). Excepto la fiebre, todos los signos positivos estaban relacionados con el sistema respiratorio, incluidos rhonchi y crepitantes en 16 casos (21,6%). Ningún niño mostró síntomas neurológicos o gastrointestinales. El caso más grave fue un niño de 13 años con un peso corporal de 85 kg que presentaba fiebre alta y tos al inicio de la enfermedad; su fiebre duró 3 días, con una temperatura corporal más alta de 39.8 ° C. Durante la hospitalización, sufrió disnea con baja saturación proximal de oxígeno del 92% en el aire de la habitación y tuvo ruidos respiratorios difusos bilaterales de crepitaciones durante 5 días.

Descubrimientos de laboratorio

Como se muestra en la Tabla 3, todos los pacientes se sometieron a pruebas de recuento sanguíneo completo, proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina. Hubo 23 pacientes con casos (31,1%) con recuento anormal de leucocitos, que aumentó en 19 pacientes con casos (25,7%; con

un nivel más alto de 15.35 3 10⁹ / L) y reducido en 4 casos (5.4%), con un nivel inferior de 2.90 3 10⁹ / L. Se encontró un recuento anormal de linfocitos en 10 pacientes (13.5%), de los cuales 6 (8.1%) tenían un mayor número de linfocitos (valor más alto 9.03 3 10⁹ / L) y 4 (5.4%) tuvieron un número reducido de linfocitos (valor más bajo 0.80 3

10⁹ / L) La PCR se incrementó en 13 casos (17,6%), con un nivel sérico más alto de 39,0 mg / L. Se observó elevación de la procalcitonina en 2 pacientes (2,7%), con un nivel más alto de 0,75 metro g / l. La velocidad de sedimentación globular (VSG) se midió en 14 (18,9%) pacientes y 5 (5 de 14; 35,7%; 12 - 25 mm / hora) de ellos tenían tasas aceleradas. De 74 casos, 34 (46.0%) fueron examinados para detectar patógenos respiratorios comunes, y 19 (19 de 34; 51.4%) tuvieron coinfección, incluidos 11 pacientes coinfectados con Mycoplasma pneumoniae (MP), 2 con MP y virus respiratorio sincitial (RSV), 2 con MP y virus EpsteinBarr (EBV), 2 con citomegalovirus (CMV), 1 con CMV y EBV, y 1 con MP, en fi uenza A

TABLA 2 Características básicas y clínicas del estudio de niños infectados con SARS-CoV-2

	n (%) o mediana (rango)
Características básicas	
Sexo, n (%)	
Hembra	30 (40,5)
Masculino	44 (59,5)
Edad, y, mediana (rango)	
## 3 meses n (%)	7 (9,5)
3 - 6 meses n (%)	4 (5,4)
6 6 - 12 meses n (%)	5 (6,8)
1 - 3 años, n (%)	12 (16,2)
3 - 10 años n (%)	31 (41,9)
> 10 años n (%)	15 (20,3)
Peso, kg, mediana (rango)	24,0 (4,2 - 87,0)
Síntomas al inicio, n (%)	
Tos, n (%)	24 (32,4)
Fiebre, n (%)	20 (27,0)
Temperatura, n = 20, ° C, mediana, (rango)	38,6 (37,6 - 40,1)
## 38,0, n (%)	2 (10,0)
38,1 - 39,0, n (%)	10 (50,0)
> 39,0, n (%)	8 (40,0)
Fatiga, n (%)	
Congestión en el pecho	4 (5,4)
Anorexia	3 (4,1)
Diarrea	3 (4,1)
Disnea	2 (2,7)
Dolor de cabeza	2 (2,7)
Expectoración	2 (2,7)
Mialgia	0 (0)
Faringalgia	0 (0)
Mareo	0 (0)
Mialgia	0 (0)
Agrupación de los síntomas, n (%)	
1	28 (37,8)
PS 2	16 (21,6)
Tipos clínicos, n (%)	
Infección asintomática	20 (27,0)
Infección aguda del tracto respiratorio superior	24 (34,4)
Neumonía leve	29 (39,2)
Tipo clínico	19 (25,7)
Tipo subclínico	10 (13,5)
Neumonía severa	1 (1,4)
Casos críticos	0 (0)

y B, y RSV. Otras pruebas de laboratorio de rutina no revelaron anomalías obvias. Diez (13,5%) niños tuvieron análisis de RT-PCR para el SARS-CoV-2 en muestras fecales, y los resultados de ARN viral permanecieron positivos en las heces de 8 pacientes convalecientes después de que las muestras respiratorias revelaran resultados negativos. El tiempo necesario para que el ARN del SARS-CoV-2 haga que las muestras fecales se vuelvan negativas después de la conversión negativa en hisopos nasofaríngeos varió de 5 a 23 días, con una mediana de 11 días. Al momento de escribir, 3 niños todavía tenían ARN fecal

detectable, y el más largo se retrasó por 23 días.

Hallazgos radiológicos

Cuatro (5,4%) niños solo se sometieron a un examen de tomografía computarizada (TC) de tórax una vez, que se realizó al ingreso y no reveló ninguna anomalía. Los otros 70 (94,6%) niños incluidos en este estudio se sometieron a una tomografía computarizada del tórax tanto el día de ingreso como el día del alta. Se encontraron cambios radiológicos en 37 (50,0%) pacientes, con 8 (8 de 37; 21,6%) casos en el pulmón izquierdo, 13 (13 de 37; 35,1%) casos en

el pulmón derecho y 16 (43,2%) casos de forma bilateral. De los 37 pacientes con TC de tórax **anormal fi nings, 30 pacientes de casos (81.1%)** tenían síntomas clínicos, y 7 (7 de 37; 18,9%) no mostraron síntomas durante todo el curso de la enfermedad. Solo hubo 9 pacientes de casos (9 de 74; 12,2%) que mostraron cambios típicos de COVID-19 en las imágenes de TC de tórax, incluidos parches de opacidad de vidrio esmerilado, distribuidos principalmente cerca de la pleura (Fig. 2). Los cambios en las imágenes de CT de los otros **28 pacientes no fueron especificados fi c para** infección por SARS-CoV-2 (Fig. 3). No se encontró una gran área de pulmón blanco, derrame pleural y neumotórax entre los pacientes. El paciente con los síntomas clínicos más severos solo mostró anomalías en las imágenes de CT similares a las de la neumonía viral común (Fig. 4).

Tratamiento y resultados

Los 74 pacientes del caso fueron tratados según **los expertos. ' declaración de consenso sobre el** diagnóstico, el tratamiento y la prevención de la nueva infección por coronavirus 2019 en niños emitida por el Grupo de Respirología de la **Sociedad de Pediatría de China, 13 incluyendo** inhalación de interferón, administración de medicamentos antivirales y medicina tradicional **china. Quince pacientes con estafa fi La infección** de MP de rmed se trató con azitromicina por vía oral o intravenosa, y los otros 12 niños recibieron antibióticos empíricos. Solo el niño de 13 años con un caso grave recibió corticosteroides sistemáticos durante 5 días y

gramo- globulina por 3 días. Ningún paciente requirió ventilación mecánica, excepto 1 niño con un caso grave que recibió ventilación no invasiva durante 5 días. Todos los 74 pacientes fueron dados de alta en **función de la tentativa fi quinta o sexta edición de la Protocolo** de diagnóstico y tratamiento para COVID-19

(emitido por la Comisión Nacional de Salud del **Pueblo ' s República de China)** ^{14,15} Con buen pronóstico.

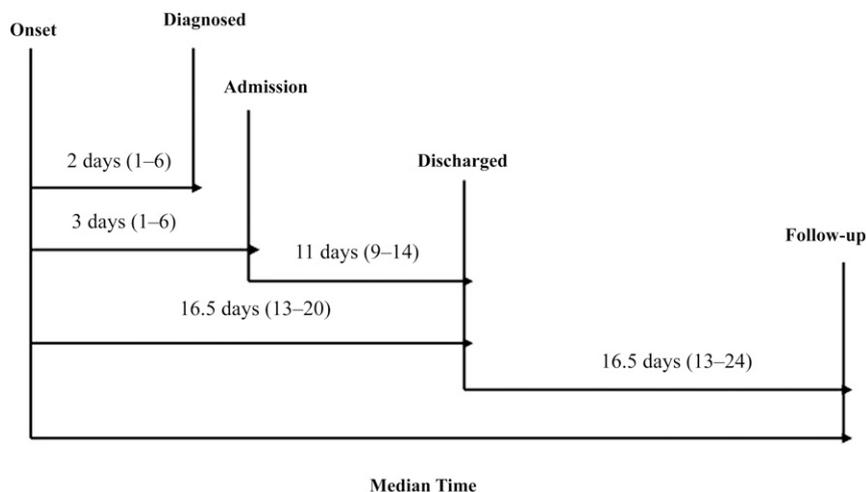


FIGURA 1
Cronología de los casos de COVID-19 después del inicio de la enfermedad. El intervalo de tiempo se expresó como mediana con rango intercuartil.

Resultados de seguimiento

Después de ser dados de alta del hospital, todos los pacientes permanecieron en cuarentena en sitios designados para observación médica durante 14 días y luego enviados para su finemont por otras 2 semanas. En el momento de escribir este artículo, el período de seguimiento medio de los pacientes en este estudio fue de 16,5 (10 - 42) días. Ningún paciente convaliente dado de alta del hospital mostró clínica

manifestación durante el período de estudio, pero 3 de los 8 casos con desprendimiento fecal prolongado de SARS-CoV-2 todavía tuvieron resultados positivos mediante el uso de análisis de RT-PCR hasta el último día de seguimiento.

DISCUSIÓN

El recién emitido Informe de la Misión Conjunta WHOChina sobre la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) revelado

la tasa de ataque en individuos , 18 años de edad era solo el 2.4%, y no se informó la muerte en este grupo de edad. Según los datos publicados por los Centros chinos para el control y la prevención de enfermedades, 17

Se notificaron 416 casos entre niños de 10 años o menos (sin casos de muerte), lo que representa el 0,9% del total de casos de COVID-19. Los datos de las autoridades sanitarias locales revelaron que la tasa de ataque entre niños oscilaba entre 4,9% y

7.6%^{18,19} Como evidencia hasta ahora, se ha implicado que los niños se ven menos afectados por COVID-19, sus casos se asemejan a los del SARS, que surgió hace 17 años.²⁰ La agrupación familiar es una de las características comunes de COVID-19 en niños.^{7,9,10,21} Entre los 74 pacientes con casos pediátricos incluidos en este estudio, 68 tenían una de fi historial de exposición limitada, y 65 (95.59%) eran contactos domésticos de adultos cuyos síntomas se desarrollaron antes. No ha habido evidencia de que el virus se haya transmitido de niños a otros. Sin embargo, la tasa de ataque relativamente baja de COVID19 en niños podría explicarse por la implementación estricta de estafas en el hogar. fi Nement y el cierre de escuelas a nivel nacional como lo requieren los gobiernos chinos. Durante el brote, se desaconsejaron las actividades públicas y los niños pasaron la mayor parte de sus días en casa con una protección reforzada de los cuidadores.

TABLA 3 Resultados de laboratorio del estudio de niños infectados con SARS-CoV-2

	n (%) o mediana (rango)
recuento de glóbulos blancos	
0 0 - 6 meses 3 10 ⁹ /L, mediana (rango)	7,43 (3,27 - 13,20)
6 meses - 6 años, 3 10 ⁹ /L, mediana (rango)	8,22 (2,90 - 15,35)
PS 6 años, 3 10 ⁹ /L, mediana (rango)	6,80 (3,25 - 10,50)
Leucopenia, n (%)	4 (5.4)
Linfocitos 3 10 ⁹ /L	
0 0 - 6 meses, mediana (rango)	4,74 (1,91 - 8,10)
6 meses - 6 años, mediana (rango)	4,14 (0,80 - 9,03)
PS 6 años, mediana (rango)	2,29 (0,86 - 4,54)
Linfopenia, n (%)	4 (5.4)
PCR, mg / l, mediana (rango)	1,9 (0,0 - 39,0)
Anormal, n (%)	13 (17.57)
Procalcitonina, metro g / L, mediana (rango)	0,10 (0,03 - 0,75)
Anormal, n (%)	2 (2.7)
ESR, mm / h, mediana (rango)	18 (12 - 25)
Anormal, n (%)	5 (35.7)
Coinfección, n (%)	19 (51.4)
Micoplasma	16 (84.2)
RSV	3 (15.8)
EBV	3 (15.8)
CMV	3 (15.8)
En fi uenza A y B	1 (5.3)

En este estudio, incluimos datos clínicos, de laboratorio, de tratamiento y de resultados de 74 casos pediátricos de COVID19 de 2 niños. ' s hospitales dentro y fuera del centro epidémico (del sur de China y del norte de China, respectivamente). Todos los pacientes fueron dados de alta del hospital después de la recuperación y fueron manejados durante 14 días. Las presentaciones clínicas de los niños infectados fueron distintas de las de los pacientes adultos. A excepción de 1 paciente crítico, 20 (27.03%) pacientes del caso eran asintomáticos.

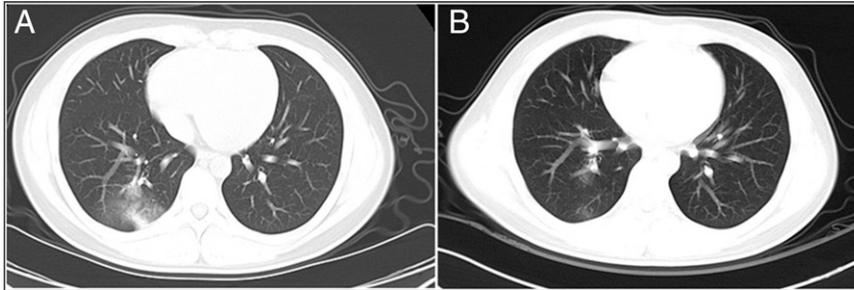


FIGURA 2

Imágenes de TC de tórax de un niño de 2 años. A, la imagen reveló opacidad en vidrio esmerilado cerca de la pleura del lóbulo inferior del pulmón derecho el día 2 después del inicio de los síntomas. B, la lesión casi se absorbió después de 12 días de tratamiento.

portadores de SARS-CoV-2, y 53 (71,62%) fueron casos leves a moderados con diversas manifestaciones. Entre pacientes **adultos, fiebre (83.0% - 98.6%) y tos (59.4% - 82.0%)** fueron los síntomas más comunes y **predominantes, 2 - 5 mientras que la fiebre y la tos leve solo explicaron**

27.03% y 32.43%, respectivamente, de síntomas al inicio de la enfermedad y durante la hospitalización en nuestros pacientes pediátricos, una proporción mucho menor que la de los pacientes adultos. Además, fatiga, dolor de cabeza, náuseas y

Los síntomas gastrointestinales no eran comunes entre los niños infectados. Casi la mitad de los niños no fueron ingresados en un hospital por síntomas; se descubrió que tenían resultados positivos para el SARS-CoV-2 mediante el uso de análisis RT-PCR durante

cuarentena después de que miembros de la familia habían sido diagnosticados con COVID-19.

Laboratorio fi Los resultados de los pacientes pediátricos también fueron diferentes de los de los pacientes adultos. Estudios anteriores han revelado leucopenia, linfopenia y aumento de los niveles séricos de PCR en la mayoría de los pacientes **adultos. 2 - 5 Solo un tercio de los 74 pacientes** pediátricos en nuestro estudio tenían recuentos anormales de leucocitos y / o linfocitos, entre los cuales 19 (25,68%) habían aumentado y 4 (5,41%) tenían un número reducido de leucocitos; 6 (8,11%) tenían linfocitos elevados y 4 (5,41%) tenían linfocitos reducidos. Además, los recuentos anormales de leucocitos y linfocitos estaban ligeramente alejados de los límites de referencia. Dado que los niños

, 6 años de edad tienen recuentos de linfocitos más altos que los adultos,

Estos índices deben interpretarse con precaución. No se encontró un patrón claro en los cambios de **otros en fi variables relacionadas con la amación,** como PCR, procalcitonina y VSG. Los cambios radiológicos típicos en pacientes adultos con COVID-19 incluyen áreas multifocales de sombras **de vidrio esmerilado y bilaterales en fi La filtración y** los cambios dinámicos se pudieron observar con la progresión de la enfermedad. La TC de tórax se realizó al ingreso y se repitió el día del alta de acuerdo con el

Protocolo de diagnóstico y tratamiento para **COVID-19 (tentativo fi quinta, sexta y séptima** ediciones) emitidas por la Comisión Nacional de Salud del Pueblo ' s República de China. 14,15,22

Sin embargo, los pacientes de casos pediátricos con COVID-19 carecían de los cambios típicos en **las imágenes de tórax. 11 Entre los 74 pacientes de** este estudio, solo 9 (12.2%) mostraron anomalías radiológicas de opacidad en vidrio esmerilado, mientras que los otros 28 pacientes de caso solo mostraron cambios atípicos de bronconeumonía y neumonía viral común. Casi la mitad de los pacientes del caso no mostraron cambios radiológicos durante el curso de la enfermedad. El papel de la TC de tórax en el diagnóstico y manejo de COVID-19 en niños aún debe determinarse. Porque ni la sensibilidad ni la **especi fi La ciudad de las pruebas de RT-PCR,** mediante el uso de muestras respiratorias, fue satisfactoria en la etapa temprana del brote, la TC de tórax sirvió como un complemento indispensable en el entorno clínico. Sin embargo, se debe considerar una evaluación adicional para el uso rutinario de la TC de tórax en niños asintomáticos y aquellos con enfermedad leve, considerando la exposición a la radiación sustancial asociada con el examen. La razón exacta de la naturaleza más leve de la enfermedad en los niños aún no está clara. Una posible explicación es que su sistema inmune inmaduro tiene menos probabilidades de

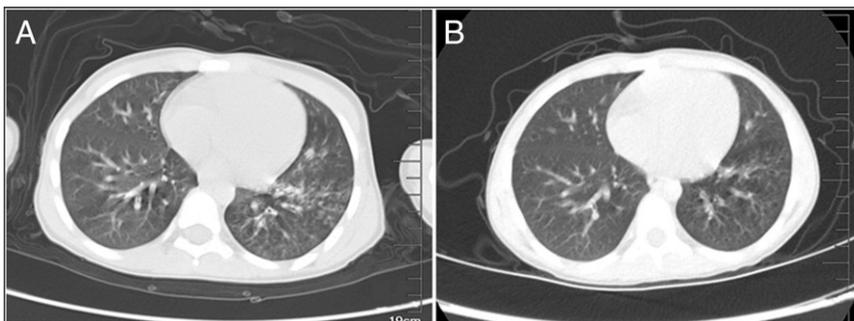


FIGURA 3

Imágenes de TC de tórax de una niña de 7 años. A, la imagen reveló **no especia bilateral fi c múltiples parches a lo largo del haz** broncovascular el día 5 después del inicio de los síntomas. B, la lesión fue absorbida después de 8 días de tratamiento.

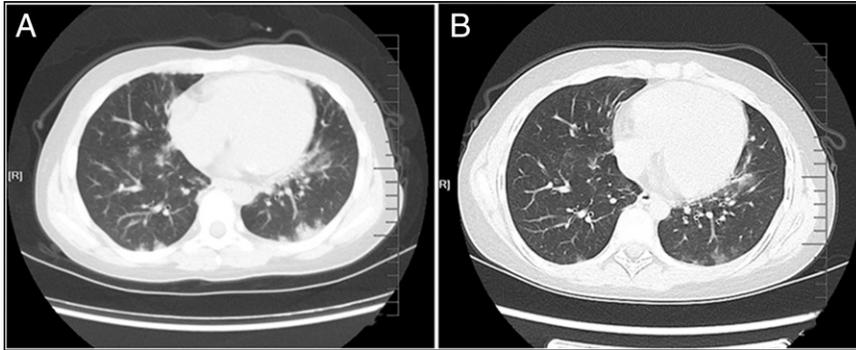


FIGURA 4

Imágenes de TC de tórax de un niño de 13 años con enfermedad grave. A, la imagen reveló no específica bilateral f i c opacidad de consolidación multiparchoy cerca de la pleura el día 6 después del inicio de los síntomas. B, la lesión fue absorbida después de 11 días de tratamiento.

montar un excesivo en fl respuesta inflamatoria y tormenta de citoquinas, como se observa en pacientes adultos. 23

Las respuestas humorales relativamente más fuertes en los niños también pueden contribuir a esta resiliencia juvenil. La inmunidad innata reacciona más rápidamente en respuesta a la invasión de patógenos que la inmunidad adaptativa. Además, los niños generalmente tienen menos comorbilidades, lo que los hace más resistentes a la infección por SARS-CoV-2. La mayoría de los pacientes pediátricos tenían una enfermedad relativamente leve con buen pronóstico, que también se podía ver en niños infectados con SARS-CoV y otros virus respiratorios. En comparación con la de los pacientes pediátricos, la tasa de mortalidad de **temporada fl En adultos es casi 10 veces mayor.** 24 Varios estudios han revelado que los niños con SARS solo presentaron fiebre, tos y congestión nasal y rara vez se desarrollaron en la tercera fase del SARS (caracterizada por el síndrome de dificultad respiratoria aguda). En consecuencia, es dif fi culto para distinguir a los niños con SARS de aquellos con infección con otros virus respiratorios comunes. 25 -27 No especifi c las características clínicas, radiológicas y de laboratorio de los niños con infección por SARS-CoV-2 los hace indistinguibles de aquellos con otras enfermedades infantiles, lo que aumenta la posibilidad de una subdetección de

portadores asintomáticos. Se justificaría una evaluación exhaustiva de la exposición epidemiológica y los resultados de las pruebas de ácido nucleico para guiar la toma de decisiones en entornos clínicos. Se debe prestar más atención a los niños con COVID-19 que también tienen coinfección con otros patógenos respiratorios comunes. Entre los 74 pacientes pediátricos incluidos en este estudio, 19 (51.35%) de los 34 niños que fueron examinados para detectar patógenos respiratorios comunes tenían coinfección; 8 (42.11%) niños tenían \$ 2 en patógenos distintos al SARSCoV-2 detectado. Esta fi El hallazgo fue consistente con nuestra observación previa y también en línea con los estudios de otros investigadores. 28,29

La alta tasa de coinfección en niños se puede utilizar para resaltar la importancia de la detección del SARS-CoV-2, especialmente durante la **temporada alta de resfriados, en fl uenza y otras dolencias respiratorias.** Con la experiencia acumulada del manejo de COVID-19 en China, un número cada vez mayor de investigadores ha informado resultados positivos de RT-PCR para la detección de SARS-CoV-2 fecal o el aislamiento de **virus viables de las excreciones.** 30,31 Xiao et al. 30

demonstró que el ARN viral podría existir en las heces de pacientes con COVID-19 por \$ 12 días. Anteriormente, encontramos que los resultados de las pruebas de RT-PCR para

El SARS-CoV-2 se mantuvo positivo en las heces de 3 pacientes pediátricos durante ~ 4 semanas, una duración mucho más larga que la de las muestras respiratorias (~ 2 semanas). 32 Aquí, simultáneamente realizamos pruebas de ácido nucleico en hisopos nasofaríngeos y muestras fecales para 10 de los 74 pacientes pediátricos, y todos tuvieron resultados positivos en ambas muestras. Ocho niños tuvieron resultados positivos de SARS-CoV-2 fecal del análisis RT-PCR después de la conversión negativa de ARN viral en muestras respiratorias. El SARS-CoV-2 puede presentarse en el tracto gastrointestinal durante más tiempo que el sistema respiratorio, lo que parece ser más común entre los pacientes pediátricos. Sin embargo, hay datos limitados sobre las comparaciones con pacientes adultos. La detección de ARN viral en las heces de pacientes convalcientes no significa necesariamente que los virus sean replicativos competentes o lo suficientemente infecciosos para ser transmitidos. Sin embargo, la posibilidad de transmisión fecal-oral no puede ser ignorada. La enfermedad emergente presenta nuevos desafíos para la respuesta de preparación y el control profiláctico; en particular, se deben realizar esfuerzos masivos en todos los niveles para minimizar la propagación del virus entre los niños después de la reapertura de jardines de infantes y escuelas.

Hasta ahora, no ha habido terapias clínicamente probadas y opciones de prevención específicas. fi c para COVID-19. Las estrategias terapéuticas para pacientes pediátricos se basan en gran medida en las experiencias de pacientes adultos. Se debe considerar el manejo estandarizado para pacientes pediátricos con COVID-19, más precisamente, a portadores sintomáticos y asintomáticos de SARS-CoV2 que provienen de grupos familiares. Los planes de tratamiento también deben adaptarse a los niños. 33 La atención estándar incluyó la administración de antipiréticos y agentes antivirales, inhalación de interferón y mejoría

apoyo nutricional Solo 1 caso gravemente enfermo recibió una dosis baja de corticosteroides sistémicos por un período corto. Más de la mitad de los pacientes pediátricos estaban bajo estricta vigilancia y cuarentena, y ninguno de ellos tuvo un empeoramiento de los **síntomas. Lo mas " grave " síntoma durante su hospitalización y observación médica fue el inicio de la enfermedad. Se necesitan más investigaciones para determinar el tratamiento estandarizado de pacientes pediátricos con síntomas típicos de COVID-19 y para evaluar el ef fi Cacy de drogas terapéuticas como la medicina tradicional china.**

El brote de COVID-19 en rápida evolución y la falta de **especi fi c las medidas de contención en la etapa inicial** causaron pánico en la comunidad y los hospitales. En tales casos, no hemos podido recopilar completa

Información epidemiológica de 6 pacientes. En este estudio solo se analizaron biomarcadores de rutina, bioquímicos y relacionados con la infección de la sangre debido a los diferentes estándares para las pruebas de laboratorio entre los 2 hospitales. No pudimos medir las cargas virales ni detectar la presencia de SARS-CoV-2 en hisopos nasofaríngeos y muestras fecales para todos nuestros pacientes. Solo seleccionamos patógenos respiratorios comunes para niños que ingresaron en hospitales durante la etapa posterior del brote. Pero creemos que estos 74 casos con registros médicos completos durante la hospitalización y el período de seguimiento son buenos representantes de los pacientes pediátricos con COVID-19 en China.

EXPRESIONES DE GRATITUD

Agradecemos a todos los pacientes y sus familias involucradas en el estudio.

y todos los trabajadores de la salud involucrados en el diagnóstico y tratamiento de pacientes.

ABREVIATURAS

CMV: citomegalovirus COVID-19: enfermedad por coronavirus

CRP 2019: CT de proteína C reactiva: tomografía computarizada EBV: virus de Epstein-Barr ESR: sedimentación de eritrocitos

MP: micoplasma pneumoniae VRS: virus sincitial respiratorio RT-PCR: transmisión inversa en tiempo real

inscripción reacción en cadena de la polimerasa SARS: respiratorio agudo severo

síndrome SARS-CoV-2: respiración aguda aguda

síndrome de tory coronavirus 2

PEDIÁTRICOS (Números ISSN: impresión, 0031-4005; en línea, 1098-4275). Copyright ©

2020 por la Academia Estadounidense de Pediatría

DIVULGACIÓN DE INFORMACIÓN FINANCIERA: Los autores han indicado que no tienen fi relaciones financieras relevantes para este artículo para revelar.

FONDOS: Con el apoyo de la Fundación Nacional de Ciencias Naturales de China (subvención 81770315) y People ' s Proyecto de Ciencia y Tecnología de Medios de Vida de Qingdao (subvención 17-3-3-6-nsh). El Dr. Q. Xing también cuenta con el apoyo de Distinguished Taishan Scholars (2019), y el Dr. Wu cuenta con el apoyo del Qingdao Outstanding Young Health Professional Development Fund (2020).

POTENCIAL CONFLICTO DE INTERESES: Los autores han indicado que no tienen potencial contra fi ITS de interés para revelar.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Panel de la enfermedad de coronavirus de la OMS (COVID-19). Disponible en: <https://covid19.who.int/>. Consultado el 30 de abril de 2020
2. Huang C, Wang Y, Li X y col. Características clínicas de pacientes infectados con el nuevo coronavirus 2019 en Wuhan, China [la corrección publicada aparece en *Lancet*. 2020; 395 (10223): 496]. *Lanceta*. 2020; 395 (10223): 497 - 506
3. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Características epidemiológicas y clínicas de 99 casos de neumonía por coronavirus novedosa de 2019 en Wuhan, China: un estudio descriptivo. *Lanceta*. 2020; 395 (10223): 507 - 513
4. Wang D, Hu B, Hu C, y col. Características clínicas de 138 pacientes hospitalizados con una nueva neumonía infectada con coronavirus 2019 en Wuhan. *JAMA*. 2020; 323 (11): 1061 - 1069
5. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al; Grupo de expertos en tratamiento médico de China para Covid-19. Características clínicas de la enfermedad por coronavirus 2019 en China. *N Engl J Med*. 2020; 382 (18): 1708 - 1720
6. Yu P, Zhu J, Zhang Z, Han Y, Huang L. Un grupo familiar de infección asociado con el nuevo coronavirus de 2019 que indica una posible transmisión de persona a persona durante el período de incubación [publicado en línea antes de la impresión 18 de febrero de 2020]. *J Infect Dis*. doi: 10.1093 / infdis / jiaa077
7. Cai JH, Wang XS, Ge YL, et al. Primer caso de infección por coronavirus novedosa de 2019 en niños en Shanghai [en chino]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2020; 58 (0): E002
8. Chen F, Liu ZS, Zhang FR y col. Primer caso de neumonía grave por coronavirus novedosa infantil en China [en chino]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2020; 58 (0): E005
9. Zhang YH, Lin DJ, Xiao MF, et al. 2019 nueva infección por coronavirus en un bebé de tres meses [en chino]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2020; 58 (0): E006

10. Wei M, Yuan J, Liu Y, Fu T, Yu X, Zhang ZJ. Nueva infección por coronavirus en bebés hospitalizados **menores de 1 año en China. JAMA 2020; 323 (13): 1313 - 1314**
11. Wang D, Ju XL, Xie F, y col. Análisis clínico de 31 casos de nueva infección por coronavirus 2019 en niños de seis provincias (región autónoma) del **norte de China [en chino]. Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2020; 58 (4): E011**
12. Organización Mundial de la Salud. Manejo clínico de la infección respiratoria aguda grave (IRAG) cuando se sospecha la enfermedad COVID-19: orientación provisional. Disponible en: <https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/clinicalmanagement-of-novel-cov.pdf?2020>. Consultado el 20 de enero de 2020
13. Shen K, Yang Y, Wang T y otros; Centro Nacional de Investigación Clínica de China para Enfermedades **Respiratorias; Centro nacional para niños 's Salud, Beijing, China; Grupo de Respirología, Sociedad China de Pediatría, Asociación Médica China; Comité de la Asociación China de Médicos en Pediatría de Respirología; Comité de la Asociación de Educación de Medicina de China sobre Pediatría; Comité de Pediatría de la Asociación de Hospitales de Investigación de China; Comité de la Asociación China de Instituciones Médicas No Gubernamentales sobre Pediatría; Asociación China de Medicina Tradicional China, Comité de Niños 's Investigación en salud y medicina; Noticias de China de la Asociación de Información sobre Drogas, Comité de Niños 's medicación de seguridad; Alianza mundial de neumología pediátrica. Diagnóstico, tratamiento y prevención de la nueva infección por coronavirus 2019 en niños: expertos ' declaración de consenso [publicada en línea antes de la impresión el 7 de febrero de 2020]. *World J Pediatr.* doi: 10.1007 / s12519-020-00343-7**
14. **Comisión Nacional de Salud del Pueblo. 's República de China. Aviso sobre la emisión de un nuevo plan de diagnóstico y tratamiento de neumonía por infección por coronavirus (ensayo fi quinta versión).**
2020. Disponible en: www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/3b09b894a9b4204a79db5b8912d4440.shtml. Consultado el 4 de febrero de 2020
15. **Comisión Nacional de Salud del Pueblo. 's República de China. Aviso sobre la emisión de un nuevo plan de diagnóstico y tratamiento de neumonía por coronavirus (para la versión de prueba 6).**
2020. Disponible en: www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml. Consultado el 18 de febrero de 2020
16. **Organización Mundial de la Salud. Informe de Misión conjunta OMS-China sobre la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19).** Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud; 2020
17. Nuevo equipo de epidemiología de respuesta a emergencias de neumonía por coronavirus. Las características epidemiológicas de un brote de nuevas enfermedades por coronavirus de 2019 (COVID-19) en China [en chino]. **Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 2020; 41 (2): 145 - 151**
18. Comisión Municipal de Salud de Guangzhou. La situación epidémica de la nueva neumonía coronaria en Guangzhou a las 24:00 del 21 de febrero de 2020 [en chino]. Disponible en: http://wjw.gz.gov.cn/ztl/xxfyqfk/yqtb/content/post_5673285.html. Consultado el 21 de febrero de 2020
19. Comisión Municipal de Salud de Shenzhen. El 25 de febrero, 13 personas fueron expulsadas de Shenzhen, ¡un total de 262 personas! [en chino]. Disponible en: www.sz.gov.cn/szzf2010/yqfk2020/szzxd/content/post_6740286.html. Consultado el 25 de febrero de 2020
20. Liang W, Mi J; Rama de Información, Grupo de Liderazgo Conjunto de Prevención y Control del SARS en Beijing. Características epidemiológicas del síndrome respiratorio agudo severo en Beijing [en chino]. **Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 2003; 24 (12): 1096 - 1099**
21. Zeng LK, Tao XW, Yuan WH, Wang J, Liu X, Liu ZS. Primer caso de recién nacido infectado con una nueva **neumonía por coronavirus en China [en chino]. Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2020; 58 (0): E009**
22. **Comisión Nacional de Salud del Pueblo 's República de China. Aviso sobre la emisión de un nuevo plan de diagnóstico y tratamiento de neumonía por coronavirus (para la implementación del ensayo de la séptima edición).** 2020. Disponible en: www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml. Consultado el 4 de marzo de 2020
23. Ygberg S, Nilsson A. El sistema inmune en desarrollo, desde el feto hasta el niño. **Acta Paediatr. 2012; 101 (2): 120 - 127**
24. Rosano A, Bella A, Gesualdo F, et al. Investigar el impacto **de en fi uenza sobre el exceso de mortalidad en todas las edades en Italia** durante las últimas temporadas (2013 / 14-2016 / 17 **temporadas). Int J Infect Dis. 2019; 88: 127 - 134**
25. Hon KLE, Leung CW, Cheng WTF, et al. Presentaciones clínicas y resultados del síndrome **respiratorio agudo severo en niños. Lanceta. 2003; 361 (9370): 1701 - 1703**
26. Chiu W, Cheung PCH, Ng KL, y col. Síndrome respiratorio agudo severo en niños: experiencia en un **hospital regional en Hong Kong. Pediatr Crit Care Med. 2003; 4 (3): 279 - 283**
27. Bitnun A, Allen U, Heurter H y otros; Otros miembros del equipo de investigación del SARS del Hospital para niños enfermos. Niños hospitalizados con enfermedad grave relacionada con el síndrome respiratorio agudo en **Toronto. Pediatría. 2003; 112 (4). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/112/4/e261**
28. Xing Q, Li G, Xing Y, et al. Se necesitan precauciones para los pacientes con COVID-19 con coinfección de patógenos respiratorios comunes [publicado en línea **antes de la impresión el 5 de marzo de 2020]. medRxiv doi: 10.1101 / 2020.02.29.20027698**
29. Ai JW, Zhang HC, Xu T, et al. Optimización de la estrategia de diagnóstico para la nueva neumonía por coronavirus, un estudio multicéntrico en el este de China [publicado en línea **antes de la impresión el 17 de febrero de 2020]. medRxiv. doi: 10.1101 / 2020.02.13.20022673**
30. Xiao F, Tang M, Zheng X, et al. Evidencia de **infección gastrointestinal de SARS-CoV-2. Gastroenterología 2020; 158 (6): 1831.e3-1833.e3**
31. Xinhuanet. El equipo de académicos Zhong Nanshan y Li Lanjuan aísla el virus de las heces de pacientes con nueva neumonía coronaria. 2020. Disponible en: www.hb.xinhuanet.com/2020-02/13/c_1125570909.htm. Consultado el 13 de febrero de 2020
32. Xing Y, Ni W, Wu Q, et al. Presencia prolongada de SARS-CoV-2 en heces de pacientes **pediátricos durante la fase de convalecencia. medRxiv. doi: 10.1101 / 2020.03.11.20033159**
33. Cai J, Xu J, Lin D, et al. Una serie de casos de niños con nueva infección por coronavirus de 2019: características clínicas y epidemiológicas [publicada en línea antes de la **impresión el 28 de febrero de 2020]. Clin Infect Dis. doi: 10.1093 / cid / ciaa198**

Coinfección y otras características clínicas de COVID-19 en niños

Qin Wu, Yuhan Xing, Lei Shi, Wenjie Li, Yang Gao, Silin Pan, Ying Wang, Wendi Wang y Quansheng Xing

Pediatría 2020; 146;

DOI: 10.1542 / peds.2020-0961 publicado originalmente en línea el 6 de mayo de 2020;

Información actualizada & Servicios	incluidas las cifras de alta resolución, se pueden encontrar en: http://pediatrics.aappublications.org/content/146/1/e20200961
Referencias	Este artículo cita 17 artículos, 0 de los cuales puede acceder de forma gratuita en: http://pediatrics.aappublications.org/content/146/1/e20200961#BIBL
Colecciones de subespecialidades	Este artículo, junto con otros sobre temas similares, aparece en el siguientes colecciones: Enfermedad infecciosa http://www.aappublications.org/cgi/collection/infectious_diseases_sub Neumología http://www.aappublications.org/cgi/collection/pulmonology_sub
Permisos y licencias	Información sobre la reproducción de este artículo en partes (figuras, tablas) o en su totalidad se puede encontrar en línea en: http://www.aappublications.org/site/misc/Permissions.xhtml
Reimpresiones	Se puede encontrar información sobre pedidos de reimpresiones en línea: http://www.aappublications.org/site/misc/reprints.xhtml

American Academy of Pediatrics

DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN®



PEDIATRICS®

OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

Coinfección y otras características clínicas de COVID-19 en niños

Qin Wu, Yuhan Xing, Lei Shi, Wenjie Li, Yang Gao, Silin Pan, Ying Wang, Wendi Wang y Quansheng Xing

Pediatría 2020; 146;

DOI: 10.1542 / peds.2020-0961 publicado originalmente en línea el 6 de mayo de 2020;

La versión en línea de este artículo, junto con información y servicios actualizados, es ubicado en la World Wide Web en:

<http://pediatrics.aappublications.org/content/146/1/e20200961>

mensual, se

propiedad, publicado y registrado por Pediatrics es el diario oficial de la Academia Estadounidense de Pediatría. Una publicación de Pediatría, 345 Park Avenue, Itasca, Illinois, 60143. Copyright © 2020 se ha publicado continuamente desde 1948. Pediatrics es por la Academia Americana de Pediatría. Todos los derechos reservados. Imprimir ISSN: 1073-0397. Academia Estadounidense

American Academy of Pediatrics

DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN®

