

Experiencia en COVID-19 en pacientes hospitalizados en unidades de paciente crítico pediátrico durante el periodo pandémico

Experience in COVID-19 in hospitalized patients in pediatric critical units during pandemic period

Adriana Wegner Araya^a, Pamela Céspedes Fernández^a, Patricio Astudillo Paredes^b,
Adriana Diettes González^c, Franco Díaz Rubio^d, Christian Scheu Goncalves^e,
Verónica Chauriye Kuncar^a, Tomás Gaete Amenábar^f, Marta Zamora Astudillo^f,
Carlos Acuña Aguirre^g, Michele Drago Thibaut^h, Víctor Monreal Eloaizaⁱ,
Michelangelo Lapadula Amelina^j, Pietro Pietroboni Fuster^k, Javier Varela Ortiz^l,
Alena Gallardo Martínez^m, Karin Scheuch Ruizⁿ, Andrés Manen Chinchón^o,
María José Villarroel Carreño^p, Felipe Verscheure Peralta^q, Blanca Maldonado Valenzuela^r,
Matías Meyer Flores^s. Grupo Colaborativo Multicéntrico de la Rama de Cuidados intensivos
Pediátricos de la Sociedad Chilena de Pediatría

^aUnidad de Paciente Crítico Pediátrico, Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río. Santiago, Chile.

^bDivisión de Pediatría, Clínica Alemana de Santiago. Santiago, Chile.

^cUnidad de Paciente Crítico Pediátrico, Hospital Carlos Van Buren. Valparaíso, Chile.

^dUnidad de Paciente Crítico Pediátrico, Hospital El Carmen de Maipú. Santiago, Chile.

^eUnidad de Paciente Crítico Pediátrico, Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

^fUnidad de Paciente Crítico Pediátrico, Hospital Clínico Félix Bulnes. Santiago, Chile.

^gUnidad de Paciente Crítico Pediátrico y Neonatal, Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna. Santiago, Chile.

^hUnidad de Paciente Crítico Pediátrico, Hospital de Niños Dr. Exequiel González Cortés. Santiago, Chile.

ⁱUnidad de Paciente Crítico Pediátrico, Clínica INDISA. Santiago, Chile.

^jUnidad de Paciente Crítico Pediátrico, Clínica Santa María. Santiago, Chile.

^kUnidad de Paciente Crítico Pediátrico, Hospital de Antofagasta. Antofagasta, Chile.

^lUnidad de Paciente Crítico Pediátrico, Hospital Padre Hurtado. Santiago, Chile.

^mUnidad de Paciente Crítico Pediátrico, Hospital Las Higueras. Talcahuano, Chile.

ⁿUnidad de Paciente Crítico Pediátrico, Hospital Base San José de Osorno. Osorno, Chile.

^oUnidad de Paciente Crítico Pediátrico, Hospital de Puerto Montt. Puerto Montt, Chile.

^pUnidad de Paciente Crítico Pediátrico, Hospital Regional Dr. Ernesto Torres Galdames. Iquique, Chile.

^qUnidad de Paciente Crítico Pediátrico, Hospital Dr. Gustavo Fricke. Viña del Mar, Chile.

^rUnidad de Paciente Crítico Pediátrico, Hospital La Florida Dra. Eloísa Díaz. Santiago, Chile.

Recibido: 8 de septiembre de 2022; Aceptado: 28 de abril de 2023

Correspondencia:
Adriana Wegner Araya
awegnera@gmail.com

Editado por:
Paul Harris Diez

Cómo citar este artículo: Andes pediater. 2023;94(5):616-627. DOI: 10.32641/andespediatr.v94i5.4527

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

El SARS-CoV-2, responsable de la mayor pandemia sufrida en el último siglo, parecía inicialmente de curso más benigno en la población pediátrica. Sin embargo, actualmente se conoce que los niños también pueden evolucionar con cuadros graves, en especial con el denominado Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico causado por SARS-CoV-2.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Este estudio multicéntrico describe el comportamiento de COVID-19 en niños chilenos hospitalizados en unidades críticas durante la pandemia (2020-2021), permitiendo evaluar aquellos factores de riesgo asociados al desarrollo de un cuadro clínico severo por SARS-CoV-2 en nuestra población pediátrica.

Resumen

Objetivo: Caracterizar el comportamiento de COVID-19 en niños chilenos hospitalizados en unidades de paciente crítico pediátrico (UPCP) y evaluar factores de riesgo para COVID-19 severo. **Pacientes y Método:** Estudio multicéntrico cohorte prospectivo, pacientes 0-18 años con SARS-CoV-2 confirmado hospitalizados en UPCP. Se registraron variables clínicas, laboratorio, imagenológicas y terapéuticas. Se comparó “COVID-19 leve/moderado” versus “COVID-19 severo” utilizando mediana con rango intercuartil (RIC), test U Mann-Whitney, Test Fisher de dos colas y análisis multivariado binario forward para ajuste de variables para “COVID-19 severo”. Significativo $p < 0,05$. **Resultados:** 219 pacientes, 55,3% hombres, mediana edad 86 meses (RIC: 13,5-156). Comorbilidades principales: obesidad, enfermedades respiratorias. Mortalidad global: 3,6%. “COVID-19 severo” (26,5%) mostró más leucopenia, linfopenia, más inflamación y alteración de órganos ($p < 0,05$). También desarrolló más Sepsis/shock, SDRA y disfunción de órganos, requirió más terapia hemodinámica, antiinflamatoria, anticoagulación, antibioterapia, con mayor estadía en UPCP/hospitalaria ($p < 0,05$) y mortalidad de 13,8%. Factores de riesgo asociados a “COVID-19 severo”: shock al ingreso (aOR 28,44 [IC95%: 10,45-77,4]), obesidad (aOR 3,55 [IC95%: 1,3-9,6]), condensación (aOR 3,1 [IC95%: 1,1-8,7]), atelectasia (aOR: 8,7 [IC95%: 1,17-64,3]), corticoides dosis de estrés (aOR 7,7 [IC95%: 1,9-30,6]), antibioterapia precoz (aOR: 12,02 [IC95%: 1,11-130,02]), inmunodeficiencia adquirida/congénita (aOR: 19,2 [IC95%: 1,19-321]) y patología oncológica (aOR: 10,7 [IC95%: 2,14-47,8]). **Conclusión:** En esta cohorte pediátrica chilena, el perfil de paciente que ingresó a UPCP fue de sexo masculino en edad escolar con comorbilidad asociada. Factores de riesgo asociados a COVID-19 severo fueron: presencia de comorbilidades (inmunodeficiencia adquirida/congénita, patología oncológica y obesidad), shock al ingreso y condensaciones en las imágenes radiológicas.

Palabras clave:

Niños;
SARS-CoV-2;
COVID-19;
Cuidados Críticos;
COVID-19 Severo

Abstract

Objectives: To characterize the COVID-19 disease profile in Chilean children hospitalized in pediatric intensive care units (PICU) and to evaluate risk factors associated with severe COVID-19. **Patients and Method:** A multicenter prospective cohort study with patients 0-18 years of age with confirmed SARS-CoV-2 hospitalized in PICU. Clinical, laboratory, imaging, and therapeutic variables were recorded. We compared “mild/moderate COVID-19” with “severe COVID-19” using median with interquartile range (IQR), Mann-Whitney U test, two-tailed Fisher’s test, and forward binary multivariate analysis to adjust variables for “severe COVID-19”. A $p < 0.05$ was considered significant. **Results:** From 16 PICUs, 219 patients were recruited, 55.3% were male, with a median age of 86 months (IQR: 13.5-156). The most frequent comorbidities were obesity and respiratory diseases. Overall mortality was 3.6%. “Severe COVID-19” (26.5%) showed more leukopenia, lymphopenia, increased inflammatory parameters, and altered organ function ($p < 0.05$). It also developed more sepsis/shock, ARDS, and organ dysfunction, requiring more hemodynamic, anti-inflammatory, anticoagulation, and antibiotic therapy, with a longer stay in the PICU/hospital ($p < 0.05$), and 13.8% of mortality. Risk factors associated with “severe COVID-19” were shock on admission to the PICU [aOR 28.44 (95%CI 10.45-77.4)], obesity [aOR 3.55 (95%CI 1.3-9.6)], consolidation [aOR 3.1 (95%CI 1.1 -8.7)], atelectasis [aOR: 8.7 (95%CI 1.17-64.3)], stress dose of corticosteroids [aOR 7.7 (95%CI 1.9-30.6)], early antibiotic therapy [aOR: 12.02 (95%CI 1.11-130.02)], acquired/congenital immunodeficiency [aOR: 19.2 (95%CI: 1.19-321)], and oncological pathology [aOR 10.7 (95%CI 2.14-47.8)]. **Conclusion:** In this Chilean pediatric cohort, most patients with COVID-19 admitted to de PICU were male, of school age, with associated comorbidity. Risk factors for developing severe COVID-19 were the presence of comorbidities such as acquired/congenital immunodeficiency, oncological pathology, and obesity, in addition to shock on admission and consolidations on X-rays.

Keywords:

Children;
SARS-CoV-2;
COVID-19;
Critical Care;
Severe COVID-19

Introducción

SARS-CoV-2 es un betacoronavirus, perteneciente a la familia *coronaviridae*, al igual que SARS-CoV-1 y MERS-CoV. Descrito en diciembre de 2019 en relación con un brote de neumonías de evolución atípica en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China, probablemente secundaria a una zoonosis. Su mecanismo de transmisión se produce vía gotitas respiratorias, fómites y vía fecal-oral¹⁻³. La transmisión del virus puede ocurrir desde pacientes sintomáticos como asintomáticos, dado que se ha demostrado la presencia de cargas virales similares en ambos grupos^{4,5}.

Dada su rápida propagación, en marzo 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró pandemia al espectro de síndromes clínicos producidos por el virus SARS-CoV-2, englobados bajo el término de COVID-19 (*coronavirus infectious disease-19*)⁶. La infección por SARS-CoV-2 varía desde cuadros leves a fallas respiratorias severas semejantes al síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA), shock, disfunción de órganos y muerte^{7,8}. Afecta mayoritariamente a la población de adultos, sin predominio de género, con una mortalidad entre 2,4% al 5%. Tiene una mayor severidad y mortalidad en pacientes mayores con comorbilidades tales como diabetes, hipertensión arterial, obesidad, enfermedades pulmonares crónicas y cardiovasculares, alcanzando en este grupo susceptible cifras de mortalidad cercanas al 50%^{2,8}. Múltiples estudios se han publicado respecto a la epidemiología, curso clínico y manejo de COVID-19 en adultos. En pediatría, la frecuencia de COVID-19 oscilaría entre 1,2% a 5%, habitualmente secundaria a transmisión intrafamiliar con un curso clínico más leve respecto a adultos y sintomatología similar (fiebre, tos, odinofagia, mialgias, vómitos, diarrea), si bien muchos de ellos se presentan asintomáticos^{1,9-11}. Menos del 1% de los niños afectados requeriría hospitalización, asociándose los casos más graves a menor edad y a presencia de algunas comorbilidades^{9,10,12}. En este contexto, este estudio tiene como objetivo caracterizar el comportamiento de COVID-19 en los niños chilenos hospitalizados en unidades de paciente crítico pediátrico (UPCP) durante la pandemia y evaluar los factores de riesgo asociados a un curso clínico severo de COVID-19.

Pacientes y Método

Estudio multicéntrico prospectivo de una cohorte entre abril 2020 y agosto 2021. Se enrolaron pacientes entre 0 a 18 años con diagnóstico confirmado por test de laboratorio de SARS-CoV-2 (Reacción en cadena de polimerasa (PCR) o serología IgG y/o IgM) hospitalizados en alguna UPCP pública o privada de nuestro país.

El registro de los datos de los pacientes enrolados estuvo a cargo de un médico designado de cada centro participante, mediante un formulario digital restringido a los investigadores responsables. Las variables a registrar en el formulario digital fueron género, edad, puntaje de gravedad de ingreso (PIM-2), días de estada en UPCP y hospitalaria, diagnóstico de ingreso, comorbilidad, tipo de contagio, tiempo entre inicio de síntomas y hospitalización, síntomas y signos de presentación de la enfermedad, evolución, disponibilidad de imágenes y su descripción (radiografía de tórax y/o tomografía axial computarizada, TAC), existencia de coinfección y microorganismo identificado en caso de ser pertinente, exámenes de laboratorio (hematocrito, hemoglobina, leucocitos, linfocitos, plaquetas, creatinina en sangre, enzimas hepáticas, Proteína C reactiva, Procalcitonina (PCT), Lactato deshidrogenasa (LDH), INR, dímero D, troponinas), soporte respiratorio recibido si correspondía (oxigenoterapia, cánula nasal de alto flujo, CNAF; ventilación mecánica no invasiva, VMNI; ventilación mecánica invasiva, VMI). También se registraron el uso de las siguientes terapias dirigidas a manejo específico de COVID-19: fármacos empíricos (hidroxicloroquina, azitromicina, lopinavir/ritonavir, remdesivir, oseltamivir), antiinflamatorios (hidrocortisona, metilprednisolona, dexametasona, inmunoglobulinas endovenosas, tocilizumab), terapia anticoagulante. Además, se registró el uso de broncodilatadores, antimicrobianos, uso de drogas vasoactivas. Asimismo, se registraron las complicaciones y el desenlace del paciente en la UPCP (vivo, fallecido).

Considerando a COVID-19 una entidad emergente con evolución incierta, muchos niños con SARS-CoV-2 confirmado fueron ingresados a UPCP al inicio de la pandemia para monitorización, independiente de su condición clínica. De esta manera uno de los códigos diagnósticos de la base de datos para esta característica fue "Precaución/Observación". Asimismo, pacientes ingresados a UPCP por una causa distinta a COVID-19 en quienes el tamizaje para SARS-CoV-2 fue positivo, fueron categorizados en el ítem diagnóstico como "Otro". Los datos de todos los pacientes fueron anonimizados. Las unidades participantes fueron ciegas a la información de los pacientes registrados por otros centros. El acceso a la información general y a la base de datos estuvo restringido a los investigadores principales del estudio mediante claves únicas e intranferibles.

Para evaluar los factores de riesgo de desarrollar COVID-19 grave se definieron dos grupos: aquellos con "COVID-19 leve/moderado" y aquellos con "COVID-19 severo". El grupo de pacientes con "COVID-19 severo" fue definido por: necesidad de VMI asociada a requerimiento de drogas vasoactivas y/o terapias ventilatorias de rescate (prono, paralización continua, óxido

nítrico (iNO), ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO) y/o requerimiento de terapias extracorpóreas (Hemofiltración, Plasmaféresis, ECMO).

Se solicitó la aprobación del proyecto al Comité de Ética Científico de cada centro participante, con la dispensa de consentimiento informado, al tratarse de un estudio observacional, descriptivo, sin intervenciones para los pacientes.

Análisis Estadístico

Para la descripción de las variables numéricas se utilizaron mediana y rango intercuartil (RIC). Para variables numéricas se realizó test de U Mann-Whitney y para categóricas Test de Fisher de dos colas. Para el manejo de variables confundentes, se realizó un análisis multivariado binario forward para ajuste de las siguientes variables acorde a lo reportado previamente: género, comorbilidades, edad < 6 meses, patología oncológica, obesidad, inmunodeficiencia, enfermedad pulmonar crónica, retracción torácica al examen físico, disnea, neumonía o atelectasia en radiografía o TAC de tórax, uso de antibióticos, corticoides en dosis de estrés, coinfección, y shock al momento de ingreso, para el *outcome* definido como “COVID-19 severo”¹³⁻¹⁸. Se presentan los valores de odds ratio (OR) para los análisis univariado como multivariado con intervalo de confianza de 95%. El análisis estadístico se realizó con SPSS V25.0 (NY, USA) y se consideró significativo todo valor $p < 0,05$.

Resultados

Resultados globales

En el estudio participaron 16 UPCP, tanto públicas como privadas, registrándose 219 pacientes durante el período analizado. Del total de pacientes, 121 correspondieron a género masculino con una edad mediana de 86 meses (RIC: 13,5-156 meses) y una razón de género femenino:masculino de 1:1,2. Los principales síntomas de los pacientes enrolados al momento de ingreso fueron fiebre, polipnea, tos y vómitos. Mientras que los menos frecuentes correspondieron a anosmia, artralgia, estridor y ageusia. Las características del grupo de pacientes enrolados en este estudio se muestran en la tabla 1 y la sintomatología registrada en esta cohorte se muestra en la figura 1. Respecto a la evolución clínica de los pacientes, se observó que aquellos con neumonía desarrollaron SDRA en un 33,3%, en un 16,7% sepsis/shock y en un 13,9% disfunción de órganos. En el grupo de pacientes con enfermedad de Kawasaki, el 52% desarrolló sepsis/shock y 24% disfunción de órganos y de los pacientes diagnosticados como Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (Pediatric multisystem inflammatory syndrome, PIMS), el 100% desarrolló Sepsis/shock y disfunción de órganos.

Tabla 1. Características de la cohorte de pacientes COVID-19 hospitalizados en UPCP durante periodo pandémico (n = 219)

Característica	n pacientes (%)
Género	
Masculino	121 (55,3)
Femenino	98 (44,7)
Comorbilidad	
Obesidad	64 (29,2)
Respiratoria*	29 (13,2)
Inmunodeficiencia	13 (5,9)
Prematurez	10 (4,5)
Desnutrición	11 (5,0)
Diabetes	7 (3,1)
Cardiopatía	8 (3,6)
Otras	61 (27,89)
Detección SARS-CoV-2	
RT-PCR en vía aérea superior	162 (74,0)
RT-PCR en vía aérea inferior	5 (2,3)
Serología en sangre (Ig M y/o Ig G)	52 (23,7)
Mecanismo de contagio	
Intradomiciliario	120 (54,8)
Extradomiciliario	6 (2,7)
Nosocomial	11 (5,0)
Desconocido	82 (37,4)
Presencia de síntomas al momento del diagnóstico	
Sí	196 (89,5)
No	23 (10,5)
Diagnósticos de ingreso	
Neumonía	72 (32,9)
Enfermedad de Kawasaki	25 (11,4)
PIMS	12 (5,5)
Miocarditis/Insuficiencia cardíaca	10 (5,0)
Rinofaringitis	7 (3,2)
Observación/Precaución**	4 (1,8)
Encefalitis/convulsión	3 (1,4)
Pleuroneumonía	1 (0,5)
Bronquiolitis	1 (0,5)
Otro***	84 (38,3)
Radiografía de tórax	181 (82,6)
Normal	53 (29,3)
Patrón intersticial	69 (38,1)
Condensación única	10 (5,5)
Condensaciones múltiples	34 (18,7)
Atelectasia	5 (2,7)
Derrame pleural	5 (2,7)
TAC de tórax	36 (16,4)
Evolución	
Sepsis/Shock	71 (32,4)
SDRA	32 (14,6)
Disfunción de órganos	48 (21,9)
Mortalidad	8 (3,6)

RT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa; PIMS: pediatric inflammatory multisystem síndrome/síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico; TAC: tomografía axial computada; SDRA: síndrome de distress respiratorio agudo. *Incluye: asma, displasia broncopulmonar, daño pulmonar crónico, hiperreactividad bronquial, fibrosis quística. **Pacientes con SARS-CoV-2 confirmado ingresados a UPCP para monitorización. ***Pacientes ingresados a UPCP por otro diagnóstico en quienes SARS-Cov-2 fue pesquisado por tamizaje al momento de ingreso.

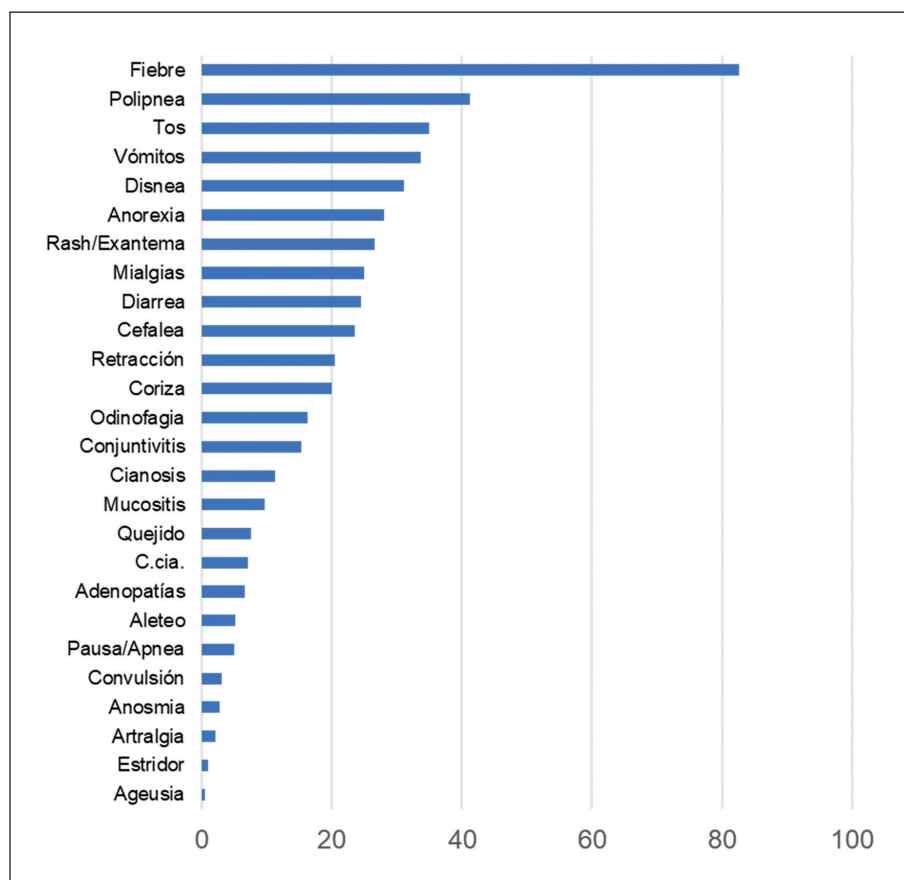


Figura 1. Síntomas y signos de presentación según frecuencia, registrados en los pacientes SARS-CoV-2 sintomáticos ingresados a UPCP (n = 196). Abreviatura: C.cia, compromiso de conciencia.

Análisis de paciente según severidad de COVID-19

El grupo de pacientes con COVID-19 leve/moderado correspondieron a 161 (73,5%) y 58 a COVID-19 severo (26,5%). Este último grupo presentó como causas de gravedad Shock/Sepsis (n = 36), insuficiencia respiratoria (n = 18), obstrucción de vía aérea superior (n = 2) y compromiso de conciencia (n = 2) (tabla 2 y 3). Al comparar estos dos grupos no se observaron diferencias en género, edad, comorbilidad, tipo de contacto, tiempo de inicio de síntomas e ingreso a UPCP, presencia de síntomas y diagnósticos de ingreso, excepto para el diagnóstico de “Otro”, pacientes en los cuales fue preponderante en el grupo COVID-19 leve/moderado (tabla 2). El grupo “COVID-19 severo” desarrolló significativamente más Sepsis/shock, SDRA y disfunción de órganos, además de presentar más neumonía, atelectasias y vidrio esmerilado en las imágenes radiológicas. En este mismo grupo se utilizó más metilprednisolona, esteroides en dosis de estrés, inmunoglobulina endovenosa, heparina, antibióticos, drogas vasoactivas y transfusión de glóbulos rojos. Estos pacientes también presentaron PIM-2 más elevados, más coinfección bacteriana, mayor estadía en UPCP y hospitalaria total, comparado con el grupo

“COVID-19 leve/moderado”. No hubo diferencias en los soportes ventilatorios no invasivos utilizados entre ambos grupos. Al analizar los exámenes de laboratorio el grupo “COVID-19 severo” presentó menor recuento de neutrófilos, linfocitos y plaquetas, mayor creatinina, transaminasas, LDH, parámetros inflamatorios (PCR, PCT, ferritina), INR, dímero D, troponina y Pro-BNP respecto al grupo “COVID-19 leve/moderado” (tabla 4).

En el grupo “COVID-19 severo” las terapias de rescate registradas en falla respiratoria grave fueron bloqueo neuromuscular en el 42% (17/21 neumonía), prono 39,2% (16/20 neumonía), iNO 12 % (5/6 neumonía) y VAFO 8% (3/4 neumonía). No se requirió de ECMO ni de hemofiltración en este grupo de pacientes. Respecto a las complicaciones registradas, estas se muestran en la tabla 5, resultando todas significativas en el grupo “COVID-19 severo” (excepción coagulación intravascular diseminada, CID).

Las muertes se observaron sólo en el grupo “COVID-19 severo” con una tasa de 13,8% dentro de este último grupo (tabla 3). Al evaluar el subgrupo de pacientes COVID-19 severo según fallecimiento, se encontró que los diagnósticos de ingreso fueron neu-

Tabla 2. Comparación entre grupos de pacientes críticos pediátricos con SARS-CoV-2 confirmado admitidos a UPCP según tipo de evolución (n = 219)

Variables clínicas	Leve/moderado (n = 161)	Severo (n = 58)	OR (IC 95%)	Valor p
Género masculino	93 (57,8)	28 (48,3)	0,68 (0,37-1,24)	0,22
Edad, meses, Mediana (RIC)	89 (13,5-157)	74.5 (12,5-153)		0,98
Comorbilidad				
Obesidad	43 (26,7)	21 (36,2)	1,5 (0,82-2,9)	0,18
Respiratoria*	18 (11,2)	11 (18,9)	0,5 (0,23-1,2)	0,2
Inmunodeficiencia	8 (5,0)	5 (8,6)	1,8 (0,56-5,7)	0,33
Prematurez	7 (4,3)	3 (5,2)	1,2 (0,3-4,8)	0,72
Desnutrición	6 (3,7)	5 (8,6)	2,4 (0,7-8,3)	0,17
Diabetes	4 (2,5)	3 (5,2)	0,4 (0,1-2,1)	0,54
Cardiopatía	4 (2,5)	4 (6,9)	2,9 (0,7-12,03)	0,21
Otras	57 (35,4)	17 (29,3)	0,7 (0,39-1,45)	0,25
Tipo contacto con Caso COVID-19				
Intrahospitalario	6 (3,7)	5 (8,6)		0,26
Extradomiciliario conocido	5 (3,1)	1 (1,7)		
Intradomiciliario	92 (57,1)	28 (48,3)		
Desconocido	58 (36)	24 (41,4)		
Tiempo entre inicio de síntomas e ingreso a UPCP				
Paciente sintomático	141 (87,6)	55 (94,8)	0,38 (0,11-1,3)	0,14
Diagnósticos de ingreso				
Neumonía	51 (31,7)	21 (13)	0,8 (0,4-1,5)	0,63
Enfermedad de Kawasaki	15 (9,3)	10 (17,2)	0,4 (0,2-1,17)	0,1
PIMS	7 (4,3)	5 (8,6)	0,48 (0,14-1,5)	0,2
Miocarditis/Insuficiencia cardíaca	6 (3,7)	4 (6,9)	0,52 (0,14-1,9)	0,51
Rinofaringitis	5 (3,1)	2 (3,4)	0,8 (0,16-4,7)	1,0
Observación/Precaución**	4 (2,5)	0 (0)		
Encefalitis/convulsión	2 (1,2)	1 (1,7)	0,7 (0,06-8,0)	1,0
Pleuroneumonía	1 (0,6)	0 (0)		
Bronquiolitis	1 (0,6)	0 (0)		
Otro***	69 (42,9)	15 (25,9)	2,1 (1,1-4,1)	0,003 [#]

[#]Significativo. Abreviaciones: RIC: Rango intercuartil; PIMS: pediatric inflammatory multisystem syndrome/síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico. *Incluye: asma, displasia broncopulmonar, daño pulmonar crónico, hiperreactividad bronquial, fibrosis quística. **Pacientes con SARS-CoV-2 confirmado ingresados a UPCP para monitorización. ***Pacientes ingresados a UPCP por otro diagnóstico en quienes SARS-CoV-2 fue pesquisado por tamizaje al momento de ingreso.

monía (n = 3), Shock (n = 2), encefalitis (n = 1), miocarditis (n = 1) y síndrome linfoproliferativo autoinmune (n = 1). Los factores asociados a mortalidad en el análisis univariado fueron inmunodeficiencia primaria o adquirida como comorbilidad (OR: 49 [IC 95%: 4,3-549]), presencia de neumonía en TAC de tórax de ingreso (OR: 7,3 [IC 95%: 1,4-37,3]), esteroides en dosis de estrés (OR: 13,7 [IC 95%: 2,4-79,1]), transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas, y la coinfección fúngica durante la estadía en UCIP (tabla suplementaria 1, disponible *versión online*).

Finalmente, se realizó un análisis binario forward para determinar aquellos factores asociados como predictores de cuadro severo de COVID-19 en pediatría

y eliminar cofactores confundentes^{9,10,13-15,19}. Se realizó un ajuste por género, edad < 6 meses, comorbilidades, patología oncológica, obesidad, inmunodeficiencia, asma, enfermedad pulmonar crónica, retracción torácica al examen físico, disnea, neumonía o atelectasia en radiografía o TAC de tórax, uso de antibióticos, corticoides en dosis de estrés, coinfección y shock al momento de ingreso. Los factores de riesgo asociados a “COVID-19 severo” fueron shock al momento de ingreso a UPCP (aOR: 28,44 [IC95%: 10,45-77,4]); obesidad (aOR: 3,55 [IC95%: 1,3-9,6]); condensación (aOR: 3,1 [IC95%: 1,1-8,7]) y atelectasia (aOR: 8,7 [IC95%: 1,17-64,3]) en Rx de tórax; corticoides en dosis de estrés al ingreso (aOR: 7,7 [IC95%: 1,9-30,6])

Tabla 3. Clínica, radiología y manejo de pacientes críticos pediátricos con SARS-CoV-2 confirmado admitidos a UPCP según tipo de evolución (n = 219)

VARIABLES CLÍNICAS	Leve/moderado (n = 161)	Severo (n = 58)	OR (IC 95%)	Valor p
Sepsis/Shock	27 (16,8)	43 (74,1)	14,2 (6,9-29,2)	< 0,001*
SDRA	7 (4,3)	25 (43,1)	16,7 (6,7-41,7)	< 0,001*
Disfunción de órganos	25 (15,6)	22 (37,9)	3,3 (1,6-6,5)	0,001*
Diagnóstico radiológico				
Atelectasia	4 (2,5)	4 (6,9)	2,9 (0,7-12,03)	0,21
Derrame Pleural	3 (1,9)	2 (3,4)	1,9 (0,3-11,6)	0,6
Neumonía	28 (17,4)	19 (32,8)	2,3 (1,2-4,6)	0,02*
Diagnóstico TAC de tórax				
Atelectasia	2 (1,2)	4 (6,9)	5,9 (1,04-33,1)	0,04*
Neumonía	11 (6,8)	10 (17,2)	2,8 (1,13-7,1)	0,03*
Derrame Pleural	2 (1,2)	2 (3,4)	2,8 (0,4-20,6)	0,28
Pneumotórax	0 (0)	2 (3,4)		
Patrón en vidrio esmerilado	9 (5,6)	9 (15,5)	3,1 (1,2-8,3)	0,03*
Tratamiento empírico para COVID-19				
Hidroxicloroquina	5 (3,8)	1 (1,9)	0,5 (0,1-4,2)	0,67
Azitromicina	13 (10)	6 (11,5)	1,17 (0,4-3,3)	0,8
Ivermectina	0 (0)	0 (0)		
Lopinavir/ritonavir	0 (0)	0 (0)		
Remdesivir	0 (0)	0 (0)		
Oseltamivir	1 (0,8)	0 (0)		
Tocilizumab	0 (0)	0 (0)		
Corticoides sistémicos				
Hidrocortisona	4 (3,1)	4 (8,3)	2,9 (0,7-12,03)	0,21
Metilprednisolona	35 (25,4)	32 (58,2)	4,1 (2,11-7,9)	< 0,001*
Dexametasona	37 (28)	19 (37,3)	1,5 (0,77-3,01)	0,28
Esteroides en dosis de estrés	5 (3,1)	15 (25,9)	10,9 (3,7-31,6)	< 0,001*
IVIG	37 (27,4)	33 (60)	3,9 (2,1-7,7)	< 0,001*
Heparina	53 (38,7)	44 (78,6)	5,8 (2,8-12)	< 0,001*
Uso de Antibióticos	109 (67,7)	57 (98,3)	27,2 (3,7-201,8)	< 0,001*
Broncodilatadores	16 (9,9)	11 (19)	2,1 (0,9-4,8)	0,1
Drogas vasoactivas	10 (6,2)	46 (79,3)	57,9 (23,5-142,6)	< 0,001*
Plasmáferesis	0 (0)	1 (2)		
Transfusiones				
Glóbulos rojos	8 (6,1)	20 (36,4)	8,7 (3,6-21,6)	< 0,001*
Plasma fresco congelado	1 (0,8)	1 (2,0)	2,6 (0,16-42)	0,49
Crioprecipitado	0 (0)	0 (0)		
Plaquetas	2 (1,5)	4 (7,7)	5,3 (0,94-30,1)	0,057
Coinfección				
Bacteriana	21 (13)	16 (27,6)	2,5 (1,2-5,3)	0,015*
Viral	2 (1,2)	2 (3,4)	2,8 (0,39-20,6)	0,28
Fúngica	0 (0)	7 (12,1)		
Días de estadía en UPCP, mediana (RIC), días	3 (2-5)	9 (5-17,3)		< 0,001*
Estadía hospitalaria total	6 (3-9)	13,5 (7-24)		< 0,001*
PIM-2	1,4 (0,8-2,8)	3,2 (1,18-7,1)		< 0,001*
CNAF	12 (9,1)	3 (6)**	0,63 (0,17-2,4)	0,76
CPAP	1 (0,8)	2 (3,9)**	5,3 (0,47-59,4)	0,19
VMNI BiPAP	33 (25)	20 (37)**	1,8 (0,9-3,5)	0,11
Mortalidad	0	8 (13,8%)		

*Significativo. **Pacientes que fracasaron en soporte no invasivo y que requirieron intubación y VMI. Abreviaciones: SDRA: Síndrome de distrés respiratorio agudo; RT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa; IVIG: Inmunoglobulina intravenosa; PIM-2: Pediatric Index of Mortality-2; RIC: Rango intercuartil; TAC: Tomografía axial computada; CNAF: Cánula nasal de alto flujo; CPAP: Presión positiva continua de la vía aérea; VMNI BiPAP: Ventilación Mecánica No invasiva con doble nivel de soporte.

Tabla 4. Exámenes de laboratorio de ingreso de pacientes críticos pediátricos con SARS-CoV-2 confirmado admitidos a UPCP según tipo de evolución (n = 219)^a

Laboratorio	Leve/moderado (n = 161)	Severo (n = 58)	Valor p
Hemoglobina, g/dl	11 (10-13)	10 (9-11)	0,059
Recuento de neutrófilos, /mm ³	10335 (7100-15250)	6650 (4800-9217)	< 0,001*
Recuento linfocitario, /mm ³	1342 (684-2940)	865 (561-1252)	0,001*
Plaquetas, /mm ³	239000 (147000-305500)	122000 (78750-203750)	< 0,001*
Creatinina, mg/dl	0,47 (0,31-0,66)	0,56 (0,36-0,85)	0,012*
GOT, U/l	38,5 (26-60)	76 (50-119)	< 0,001*
GPT, U/l	30 (17-60)	51 (31-106)	0,001*
LDH, U/l	303 (229-463)	420 (288-654)	0,001*
PCR, mg/dl	10,9 (1,9-25,5)	31 (11,5-111)	< 0,001*
Ferritina, ng/ml	304 (165-610)	534 (286-830)	0,006*
Procalcitonina, ng/ml	0,68 (0,14-2,7)	2,3 (0,48-17,5)	0,005*
INR	1,14 (1,02-1,3)	1,28 (1,1-1,4)	0,002*
Dímero D, ng/ml	1023 (419-2984)	2610 (620-4000)	0,013*
Troponina, pg/ml	10 (0,1-10,3)	12 (0,3-62)	0,014*
Pro-BNP, pg/ml	415 (96,8-1089,6)	3501 (376-10000)	0,022*

^aValores determinados como mediana (RIC). *Significativo. Abreviaciones: GOT: Transaminasa oxalacética; GPT: Transaminasa pirúvica; LDH: Lactato deshidrogenasa; PCR: Proteína C reactiva; INR: International normalization Ratio; Pro-BNP: Precursor de péptido natriurético cerebral.

Tabla 5. Complicaciones observadas en los pacientes críticos pediátricos con SARS-CoV-2 confirmado admitidos a UPCP según tipo evolución (n = 219)

	Leve/moderado (n = 161)	Severo (n = 58)	OR (IC 95%)	Valor p
Falla respiratoria catastrófica	0 (0)	14 (24,6)		
Síndrome Hemofagocítico	0 (0)	1 (1,8)		
Encefalopatía grave	0 (0)	3 (5,6)		
Miocarditis	8 (6,3)	10 (18,9)	3,5 (1,3-9,4)	0,014*
CID	1 (0,8)	1 (1,9)	2,3 (0,15-39)	0,5
Falla hepática aguda	1 (0,8)	4 (7,3)	9,9 (1,1-91,3)	0,029*
Insuficiencia renal aguda	4 (3,1)	9 (16,7)	6,2 (1,82-21,13)	0,003*
Hiperinflamación	22 (17,2)	26 (46,4)	4,2 (2,1-8,4)	< 0,001*

*Significativo. CID: Coagulación intravascular diseminada.

y uso de antibióticos precoces (aOR: 12,02 [IC95%: 1,11-130,02]), inmunodeficiencia adquirida y congénita (aOR: 19,2 [IC95%: 1,19-321]) y patología oncológica (aOR: 10,7 [IC95%: 2,14-47,8]) (figura 2).

Discusión

Este estudio, iniciado a principios de la pandemia, incluyó a 219 pacientes pediátricos hospitalizados en

distintas UCIP de Chile en quienes se confirmó SARS-CoV-2. Semejante a lo reportado, se observó un predominio de pacientes del género masculino, concentrándose en el rango etario de la edad escolar^{11,16,17}. En más de la mitad de los pacientes se registró al menos una comorbilidad asociada, siendo la obesidad y las enfermedades respiratorias crónicas las más frecuentes en cifras algo mayores a lo reportado en la literatura^{11,15,16}. El contacto intradomiciliario de SARS-CoV-2 ocurrió en el 55% de los pacientes, enmarcándose en las tasas

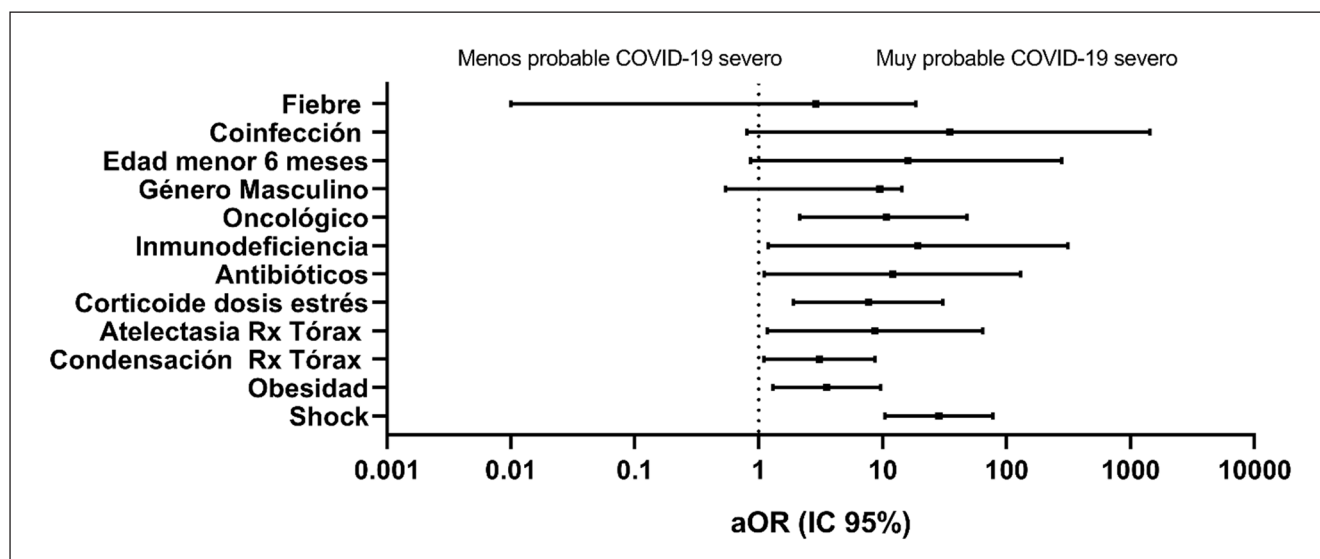


Figura 2. Odds ratio ajustados para el *outcome* de COVID-19 severo en pacientes pediátricos ingresados a UCIP. Odds ratios están graficados con intervalo de confianza de 95% y ajustado por sexo, menor de 6 meses, comorbilidades, patología oncológica, obesidad, inmunodeficiencia, enfermedad crónica pulmonar, retracción al examen físico, disnea, neumonía o atelectasia en Radiografía o TC de tórax, uso de antibióticos, corticoides en dosis de estrés, coinfección, y shock al momento de ingreso.

reportadas en otros estudios (35 a 80%)^{11,20,21}. En 11 pacientes (5,0%) el contagio fue nosocomial y correspondió a niños portadores de patologías crónicas, con estadías hospitalarias prolongadas, ambos factores de riesgo descritos para el contagio intrahospitalario²².

Si bien la mayoría de los pacientes ingresados a UPCP estaban sintomáticos para COVID-19, hubo un 10,5% de ellos en que SARS-CoV-2 fue un hallazgo, producto de la búsqueda activa protocolizada para este virus en niños que ingresaban por otra causa²³. En aquellos pacientes sintomáticos y al igual que otros reportes, la manifestación clínica más frecuente fue la fiebre seguida por síntomas respiratorios y gastrointestinales, resultando la ageusia y anosmia de muy baja frecuencia, probablemente por la dificultad en los niños de expresar este tipo de sintomatología^{10,15,19-21,23}. Los diagnósticos de ingreso a UPCP fueron variados, describiéndose desde la internación para observación hasta patologías relacionadas o no a COVID-19 (categoría “Otro”). Dentro de las categorías relacionadas a COVID-19, la neumonía fue el diagnóstico principal en un tercio de los pacientes, seguido por Enfermedad de Kawasaki en un 11,4% y PIMS en un 5,5%. Del total de pacientes, un tercio desarrolló Sepsis/Shock, un quinto disfunción de órganos y 15% SDRA, todas patologías y evoluciones descritas en pacientes con COVID-19 en distintas series publicadas²⁴⁻²⁶.

En el grupo de pacientes con Enf. de Kawasaki y PIMS la evolución a Sepsis/Shock fue lo más frecuente, mientras que el SDRA lo fue en los pacientes que ingresaron por neumonía. Destaca que tanto los pa-

cientes con Enf. de Kawasaki y PIMS tuvieron un perfil de evolución similar, por lo que es probable que más de alguno de los pacientes inicialmente diagnosticados como Enf. de Kawasaki al ingreso haya correspondido a un PIMS, entidad pediátrica descrita más tardíamente en la pandemia, siendo por ello quizás esta enfermedad subestimada en el período inicial de los registros de este estudio²⁶⁻²⁸. El 80% de esta cohorte tuvo una radiografía de tórax y 20% un TAC pulmonar. La radiografía de tórax fue normal en un 30%, en 38% sólo se constató un patrón intersticial y en 18,7% condensaciones múltiples. En los pacientes en que se realizó TAC pulmonar el patrón en vidrio esmerilado más condensación fue lo más frecuente, semejante a lo descrito previamente²⁹. La mortalidad global observada en esta serie fue de 3,6%, cifra menor a lo reportado en una cohorte de pacientes críticos pediátricos internados en diferentes UPCP de nuestra región^{16,20,21}.

Al comparar a los pacientes según tipo de evolución, se constató que el 26,5% de ellos catalogó como “COVID-19 severo”, cifra menor a lo reportado en una cohorte latinoamericana de pacientes críticos, explicable porque nuestra definición de severidad para COVID-19 fue más estricta que la utilizada en esa serie²⁰. Como era de esperar, los pacientes de este grupo tuvieron puntajes de gravedad mayor al ingreso, desarrollaron más shock, SDRA y disfunción de órganos, además de requerir de más terapias de soporte hemodinámico, antiinflamación, anticoagulación y antibioterapia. Semejante a lo descrito en diferentes reportes, los pacientes con “COVID-19 severo” tuvieron mayor

frecuencia de alteraciones radiológicas (neumonía, atelectasia y vidrio esmerilado en las imágenes), alteraciones de laboratorio definidas por leucopenia, linfopenia y aumento de marcadores de inflamación (PCR, PCT, ferritina, dímero D), además de alteraciones de pruebas de función hepática, renal y coagulación, con una mayor mortalidad asociada^{21,25,30,31}. Los pacientes con “COVID-19 severo” que evolucionaron con falla respiratoria grave y que recibieron terapias de rescate, correspondieron en su mayoría (~ 80%) a aquellos cuyo diagnóstico de ingreso a UPCP fue neumonía³⁰. Finalmente, en nuestra cohorte encontramos que los factores predictores de desarrollar COVID-19 severo, fueron la presencia de shock al ingreso, condensaciones radiológicas, uso de corticoides en dosis de estrés y antibióticos, inmunodeficiencia adquirida/congénita, patología oncológica y obesidad, todos factores de riesgo mencionados en publicaciones previas^{13-15,21,32}.

Dentro de las limitaciones de este estudio se cuentan la inclusión de pacientes con SARS-CoV-2 confirmado que fueron ingresados a UPCP para monitorización y de pacientes ingresados por otra patología en quienes el SARS-CoV-2 fue un hallazgo del tamizaje. Lo anterior podría haber repercutido en el menor número de pacientes con COVID-19 severo y la menor morbi-mortalidad observada en este estudio respecto a otros trabajos^{14,15}. Asimismo, la no inclusión de todas las UPCP de Chile, producto de que muchas de las unidades pediátricas de nuestro país fueron reconvertidas para la atención de adultos críticamente enfermos y de la no participación de otras, pudo haber determinado una subestimación de COVID-19 severo al no considerar a todos los pacientes pediátricos con SARS-CoV-2 confirmado ingresados a todas las UPCP. Tampoco se realiza una comparación según variantes asociadas de SARS-CoV-2 durante el período de reclutamiento que coincide con la circulación de variantes α (Linaje B.1.1.7), β (Linaje B.1.351), γ (Linaje B.1.1.248 o P1), λ (Linaje C.37) y δ (Linaje B.1.617.1). Pese a lo anterior, la fortaleza de este trabajo radica en la colaboración activa de los centros participantes para describir el perfil clínico de un virus inicialmente desconocido en la población crítica pediátrica, siendo este el primer estudio de casuística importante realizado en Chile que caracteriza los casos pediátricos hospitalizados en UPCP por SARS-CoV-2.

En conclusión, desde los inicios de la pandemia ha existido un incremento en la literatura relativa a SARS-CoV-2 en niños. Esto ha permitido ir conociendo cada vez mejor el comportamiento de COVID-19 en esta población. Esta es la primera caracterización nacional de COVID-19 en una cohorte de pacientes críticos pediátricos, cuyos resultados fueron semejantes a lo des-

crita a la fecha en la literatura revisada, encontrándose como factores de riesgo de desarrollar COVID-19 severo la presencia de comorbilidades como inmunodeficiencia adquirida/congénita, patología oncológica y obesidad, además de presentar shock al ingreso y condensaciones en las imágenes radiológicas. Importante será evaluar en el futuro cómo la incorporación de la vacuna anti-SARS-CoV-2 impactará en estos resultados.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la Privacidad y Consentimiento Informado: Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de Investigación correspondiente. Los autores declaran que la información ha sido obtenida de datos previos en forma anonimizada.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Unidades del Grupo Colaborativo Multicéntrico de la Rama de Cuidados intensivos Pediátricos de la Sociedad Chilena de Pediatría participando en el estudio: UPCP Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río, UPCP Hospital Félix Bulnes, UPCP Hospital Luis Calvo Mackenna, UPCP Hospital Dr. Exequiel González Cortés, UPCP Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile, UPCP Clínica INDISA, UPCP Clínica Santa María, UPCP Hospital Regional Dr. Leonardo Guzmán Antofagasta, UPCP Hospital Padre Hurtado, UPCP Hospital Las Higueras Talcahuano, UPCP Hospital Base San José de Osorno, UPCP Hospital Carlos Van Buren, UPCP Hospital de Puerto Montt, UPCP Hospital Regional Dr. Ernesto Torres Galdames, UPCP Hospital Dr. Gustavo Fricke, UPCP Hospital La Florida Dra. Eloísa Díaz.

Referencias

- 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. doi: 10.1097/INF.0000000000002660. PMID: 32310621
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239-42. doi: 10.1001/jama.2020.2648. PMID: 32091533
- Kirtipal N, Bharadwaj S, Kang SG. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infect Genet Evol.* 2020; 85:104502. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104502. PMID: 32798769
- Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet.* 2020;395(10225):689-97. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30260-9. PMID: 32014114
- Yu HJ, Hu YF, Liu XX et al. Household infection: The predominant risk factor for close contacts of patients with COVID-19. *Travel Med Infect Dis.* 2020;36:101809. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101809. PMID: 32592904
- WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19: 11 March 2020. Acceso 19 junio 2021. In: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
- Chan KW, Wong VT, Tang SCW. COVID-19: An Update on the Epidemiological, Clinical, Preventive and Therapeutic Evidence and Guidelines of Integrative Chinese-Western Medicine for the Management of 2019 Novel Coronavirus Disease. *Am J Chin Med.* 2020;48(3):737-62. doi: 10.1142/S0192415X20500378. PMID: 32164424
- Hu Y, Sun J, Dai Z, et al. Prevalence and severity of corona virus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol.* 2020;127:104371. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104371. PMID: 32315817
- She J, Liu L, Liu W. COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children. *J Med Virol.* 2020;92(7):747-54. doi: 10.1002/jmv.25807. PMID: 32232980
- Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1663-5. doi: 10.1056/NEJMc2005073. PMID: 32187458
- Hoang A, Chorath K, Moreira A, et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review. *EClinicalMedicine.* 2020;24:100433. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100433. PMID: 32766542
- Martins MM, Prata-Barbosa A, da Cunha A. Update on SARS-CoV-2 infection in children. *Paediatr Int Child Health.* 2021;41(1):56-64. doi: 10.1080/20469047.2021.1888026. PMID: 33616026
- Woodruff RC, Campbell AP, Taylor CA, et al. Risk Factors for Severe COVID-19 in Children. *Pediatrics.* 2022;149(1):e2021053418. doi: 10.1542/peds.2021-053418. PMID: 34935038
- Hendler JV, Miranda do Lago P, Muller GC, et al. Risk factors for severe COVID-19 infection in Brazilian children. *Braz J Infect Dis.* 2021;25(6):101650. doi: 10.1016/j.bjid.2021.101650. PMID: 34774486
- Graff K, Smith C, Silveira L, et al. Risk Factors for Severe COVID-19 in Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40(4):e137-e145. doi: 10.1097/INF.0000000000003043. PMID: 33538539
- Gonzalez-Dambrauskas S, Vasquez-Hoyos P, Camporesi A, et al. Paediatric critical COVID-19 and mortality in a multinational prospective cohort. *Lancet Reg Health Am.* 2022;12:100272. doi: 10.1016/j.lana.2022.100272. PMID: 35599855
- Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics.* 2020;145(6):e20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702. PMID: 32179660
- Bhuiyan MU, Stiboy E, Hassan MZ, et al. Epidemiology of COVID-19 infection in young children under five years: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2021;39(4):667-77. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.11.078. PMID: 33342635
- Munro APS, Faust SN. COVID-19 in children: current evidence and key questions. *Curr Opin Infect Dis.* 2020;33(6):540-7. doi: 10.1097/QCO.0000000000000690. PMID: 33027185
- Alonso de la Hoz J, Vidal Esteban A, de Las Heras Ibarra S, et al. [Clinical and epidemiological features of SARS-CoV-2 infection in children under 16 years of age]. *Andes Pediatr.* 2022;93(2):167-73. doi: 10.32641/andespediatr.v93i2.3756. PMID: 35735294
- Gotzinger F, Santiago-Garcia B, Noguera-Julian A, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4(9):653-61. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30177-2. PMID: 32593339
- Abbas M, Robalo Nunes T, Martischang R, et al. Nosocomial transmission and outbreaks of coronavirus disease 2019: the need to protect both patients and healthcare workers. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2021;10(1):7. doi: 10.1186/s13756-020-00875-7. PMID: 33407833
- Cui X, Zhao Z, Zhang T, et al. A systematic review and meta-analysis of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Med Virol.* 2021;93(2):1057-69. doi: 10.1002/jmv.26398. PMID: 32761898
- Garcia-Salido A, de Carlos Vicente JC, Belda Hofheinz S, et al. Severe manifestations of SARS-CoV-2 in children and adolescents: from COVID-19 pneumonia to multisystem inflammatory syndrome: a multicentre study in pediatric intensive care units in Spain. *Crit Care.* 2020;24(1):666. doi: 10.1186/s13054-020-03332-4. PMID: 33243303
- Akcay N, Kihitir HS, Durak C, et al. Mortality Risk Factors Among Critically Ill Children With Acute COVID-19 in PICUs: A Multicenter Study From Turkish Pediatric Critical COVID-19 and MIS-C Study Group. *Pediatr Infect Dis J.* 2022;41(9):742-50. doi: 10.1097/INF.0000000000003592. PMID: 35703298
- Swann OV, Holden KA, Turtle L, 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:m3249. doi: 10.1136/bmj.m3249. PMID: 32960186
- Zhang QY, Xu BW, Du JB. Similarities and differences between multiple inflammatory syndrome in children associated with COVID-19 and Kawasaki disease: clinical presentations, diagnosis, and treatment. *World J Pediatr.* 2021;17(4):335-40. doi: 10.1007/s12519-021-00435-y. PMID: 34013488
- Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020;324(3):259-69. doi: 10.1001/jama.2020.10369. PMID: 32511692
- Nino G, Zember J, Sanchez-Jacob R, et al. Pediatric lung imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2021;56(1):252-63. doi: 10.1002/ppul.25070. PMID: 32926572
- Fernandes DM, Oliveira CR, Guerguis S, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Clinical

- Syndromes and Predictors of Disease Severity in Hospitalized Children and Youth. *J Pediatr.* 2021; 230:23-31 e10. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.11.016. PMID: 33197493
31. Bhalala US, Gist KM, Tripathi S, et al. Characterization and Outcomes of Hospitalized Children With Coronavirus Disease 2019: A Report From a Multicenter, Viral Infection and Respiratory Illness Universal Study (Coronavirus Disease 2019) Registry. *Crit Care Med.* 2022;50(1):e40-e51. doi: 10.1097/CCM.0000000000005232. PMID: 34387240
32. Choi JH, Choi SH, Yun KW. Risk Factors for Severe COVID-19 in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Korean Med Sci.* 2022;37(5):e35. doi: 10.3346/jkms.2022.37.e35. PMID: 35132841