

Estudio retrospectivo para describir las características clínicas de los pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2 atendidos en el Hospital Británico de Buenos Aires y la eventual afección cardiológica asociada

Retrospective study to describe the clinical characteristics of pediatric patients with SARS-CoV-2 infection seen at the Buenos Aires British Hospital and the eventual associated cardiologic involvement

Rosario D'Hers¹, Luciana García Rapp¹, Julieta Irman², Lucila Fernie¹

RESUMEN

Introducción. Se han reportado manifestaciones cardiovasculares en pacientes pediátricos posteriores al COVID-19. El mecanismo de dilatación de la arteria coronaria extrapolada a la enfermedad de Kawasaki y la vasculopatía inflamatoria aún permanece desconocido. El objetivo de este trabajo fue describir las características de la población pediátrica con infección por SARS-CoV-2 atendidos en el Hospital Británico así como el porcentaje de pacientes pediátricos con alteraciones cardiológicas secundarias a infección por SARS-CoV-2.

Materiales y métodos. Estudio retrospectivo que incluyó pacientes menores de 16 años con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2, en el período comprendido entre marzo 2020 y marzo 2022. Se registraron los datos demográficos, comorbilidades, sintomatología presentación y estudios complementarios realizados: radiografía de tórax o eco-Doppler cardíaco. Se evaluó si presentaron alteraciones cardiológicas y la resolución de la misma alteración cardiológica.

Resultados. Se incluyeron 1110 pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2. Del total, 567 (51%) eran niños y 542 (49%) niñas; de ellos, 82 (7.3%) presentaron al diagnóstico edad menor a un año, con una mediana de 7 meses y rango intercuartílico (IQ) de 4 a 9 meses, y 1028 (92.6%) entre 1-15 años, con una mediana de edad de 9 años y rango IQ de 5 a 13 años. El 80%, n:887, no presentaba factores de riesgo, y 223 (20%) sí los presentaban, siendo el más prevalente la enfermedad pulmonar en 110 (10%) pacientes seguida por las enfermedades neurológicas en 32 pacientes (3%). Del total de pacientes en 512 (46.1%) se realizó valoración cardiológica posterior a la infección, encontrándose alteraciones en el ECG secundarias a la infección solo en 2 (0.4%).

Conclusiones. A pesar de las numerosas sugerencias para analizar los efectos cardiovasculares a largo plazo del COVID-19 en niños, nuestra serie de casos solo encontró afección en el 0.4%.

Palabras clave: COVID-19, ecocardiograma, valoración cardiológica.

ABSTRACT

Introduction. Cardiovascular manifestations have been reported in pediatric patients following COVID-19. The mechanism of coronary artery dilatation extrapolated to Kawasaki disease and inflammatory vasculopathy remains unknown. The aim of this study was to describe the characteristics of the pediatric population with SARS-CoV-2 infection treated at the British Hospital and to describe the percentage of pediatric patients with cardiac alterations secondary to SARS-CoV-2 infection.

Materials and methods: A retrospective study that included patients under 16 years of age with a diagnosis of SARS-CoV-2 infection, in the period between March 2020 and March 2022. Demographic data, comorbidities, presenting symptomatology and complementary studies performed were recorded: chest X-ray or cardiac echo-Doppler. We evaluated whether they presented cardiologic alterations and the resolution of the same cardiologic alteration.

Results. 1110 patients diagnosed with SARS-CoV-2 infection were included. Of the total number of patients, 567 (51%) were men and 542 (49%) women, of which 82 (7.3%) patients presented younger age at diagnosis. At one year, with a median (IQ range) of 7 months (4-9) and 1028 (92.6%) patients between 1-15 years, with a median age (IQ range) of 9 years (5-13). 80%, n: 887 did not present risk factors, and 223 (20%) patients did, with pulmonary disease being the most prevalent in 110 (10%) and patients followed for neurological diseases in 32 patients (3%). Of the total number of patients, 512 (46.1%) underwent cardiologic assessment after infection, finding ECG changes secondary to infection in only 2 (0.4%).

Conclusions: Despite numerous suggestions to analyze the long-term cardiovascular effects of COVID-19 in children, our case series only found involvement in 0.4%.

Keywords: COVID-19, Echocardiogram, cardiologic evaluation.

Fronteras en Medicina 2022;17(3):180-185. <https://doi.org/10.31954/RFEM/202203/0180-0185>

1. Servicio de Pediatría. Hospital Británico.
2. Cardiología Pediátrica. Hospital Británico.

Correspondencia: Rosario D'Hers. Servicio de Pediatría, Hospital Británico. Perdriel 74, C1280AEB CABA, Argentina. Tel.: +54 11 4309 6400. rosariodhers.2@gmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 14/08/2022 | Aceptado: 6/09/2022

INTRODUCCIÓN

El nuevo coronavirus (SARS-Coronavirus-2: SARS-CoV-2) surge en el mes de diciembre de 2019 a partir de un grupo de casos de enfermedad respiratoria aguda de etiología desconocida en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China, la mayoría de los cuales incluyeron pacientes expuestos a un gran mercado de mariscos que comerciaba diversas especies de animales vivos. Esto sugirió la propagación desde un reservorio animal hacia los humanos, pero posteriormente se registraron casos en los cuales los pacientes no tenían exposición a estos mercados de animales, lo que indicó la propagación de persona a persona¹.

Se convirtió finalmente en una emergencia sanitaria a nivel mundial, afectando a 182 países de los 194 que hay en el mundo, y generando enfermedades en humanos nunca antes descritas^{2,3}.

La familia de coronavirus está compuesta por virus de tipo respiratorio que causan una amplia gama de enfermedades, destacándose entre ellas desde el resfriado común hasta enfermedades graves y mortales. La incidencia de infección por Sars-CoV-2 en pediatría es menor que en la población adulta, si bien presentó tendencia en ascenso al inicio en marzo del 2020, estimándose entre el 1% al 2% de la población general, y suele presentarse con casos leves¹. Representaron en Argentina, en marzo del 2022, el 8% de los casos confirmados^{1,5}. El primer caso pediátrico confirmado de infección por SARS-CoV-2 se informó en Shenzhen, China, el 20 de enero 2020^{6,7}.

Según el reporte de casos pediátricos publicado hasta el momento, la edad de inicio de la enfermedad varió de 3,3 a 11 años, con una mediana de 2 años y 1,5 meses, la mayoría de los cuales (82%) tuvieron un contacto con casos infectados o eran casos intrafamiliares⁵. Se describen al momento casos asintomáticos, o con un cuadro leve con fiebre (50-60%) y tos seca (38%), y pocos tienen síntomas respiratorios altos como rinorrea, congestión nasal, dolor de garganta. Aproximadamente 15% de los pacientes tienen síntomas gastrointestinales como dolor abdominal, vómitos y diarrea, y la presentación neurológica es casi nula¹. En cuanto a la gravedad y la mortalidad de la enfermedad, muestran que los niños de todas las edades pueden contraer la COVID-19, pero parecen verse afectados con menos frecuencia que los adultos.

El promedio de días de incubación es de 5 a 6 días (desde 2 a 14 días) y en algunos casos pediátricos se extendió hasta 24 días. La transmisión se produce a través de mucosa bucal, nasal o conjuntival, al momento no está establecida la transmisión vertical o por lactancia materna. Se han descrito casos en pacientes pediátricos mucho más leves que en pacientes adultos, que logran recuperarse en 1 o 2 semanas desde el inicio de los síntomas⁶.

El diagnóstico se realiza con muestra de hisopado nasofaríngeo y se describen en pediatría coinfecciones, en 50% de los pacientes, con influenza A y B, virus sincicial respiratorio (VSR), citomegalovirus y *Mycoplasma pneumoniae*¹.

Según la literatura publicada, los hallazgos de imágenes de tórax en pacientes pediátricos a menudo son indeterminados y tienen un valor limitado en las evaluaciones de COVID-19. Desde entonces, el Colegio Estadounidense de Radiología ha recomendado que las imágenes deben priorizarse en pacientes hospitalizados y con síntomas graves, o si poseen indicaciones clínicas específicas en las que se deben considerar otros procesos de enfermedad distintos al COVID-19⁸.

La etiopatogenia de las manifestaciones cardiovasculares en COVID-19 no está clara. Se han propuesto varios mecanismos, entre ellos la lesión directa de los miocitos por infección viral, la inflamación del miocardio, la isquemia/infarto de miocardio, la apoptosis inducida por hipoxia, la enfermedad microvascular y la tormenta de citocinas. El mecanismo de dilatación de la arteria coronaria puede extrapolarse de la enfermedad de Kawasaki y la vasculopatía inflamatoria. La disfunción miocárdica, la afectación de la arteria coronaria y factores como la hipoxia, las anomalías electrolíticas y los medicamentos que prolongan el intervalo QT pueden predisponer a estos pacientes a diversas arritmias⁹.

El 30 de enero del 2020 la OMS declaró el brote como emergencia de salud pública internacional, y debido al alcance a nivel mundial es que analizamos la incidencia y las formas clínicas de presentación en la población pediátrica del Hospital Británico de Buenos Aires.

El objetivo de este trabajo fue describir las características de la población pediátrica con infección por SARS-CoV-2 atendidos en el Hospital Británico de Buenos Aires. De manera secundaria se describe qué porcentaje de pacientes pediátricos presentan alteraciones cardiológicas secundarias a infección por SARS-CoV-2 en el Hospital Británico de Buenos Aires y la severidad de las alteraciones cardiológicas secundarias a la infección por SARS-CoV-2.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño. Se realizó un estudio retrospectivo, en el período de marzo 2020 a marzo 2022, observacional y descriptivo. La selección de pacientes fue no probabilística a partir del diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 por reacción en cadena de polimerasa (RT-PCR) en hisopado nasofaríngeo. Este estudio fue aprobado por el Comité de Revisión Institucional del Hospital Británico N°1248.

Población de estudio. Se incluyeron pacientes menores de 16 años con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 definida por resultado positivo de RT-PCR

para SARS-CoV-2 a partir de muestras tomadas de hisopado nasofaríngeo, en el período comprendido entre marzo 2020 y marzo 2022.

VARIABLES DE ESTUDIO. Se registraron los datos demográficos: edad, género, comorbilidades asociadas: prematuridad, <3 meses, enfermedad pulmonar, enfermedad renal crónica, enfermedad hepática crónica, diabetes mellitus, cardiopatía, inmunocompromiso, enfermedad neurológica, otros.

El motivo del hisopado fue si el paciente presentaba síntomas compatibles con sospecha de infección; por ser contacto estrecho de un caso positivo o por requerimiento de la institución (ya sea cirugía programada, de urgencia o ingreso a unidades cerradas).

Sintomatología de la presentación: fiebre, odinofagia, faringitis, catarro de vía aérea superior/tos, diarrea, manifestaciones cutáneas, mialgias, dolor abdominal, cefalea, vómitos u otros (presencia o ausencia). Estudios complementarios realizados: radiografía de tórax, ECG, eco-Doppler cardiaco.

Se evaluó si requirieron internación, si la misma fue en sala general de pediatría, unidad de terapia intensiva pediatría o neonatología, los días de internación, el tratamiento instaurado: antibioticoterapia, tratamiento de sostén, corticoterapia. Si presentaron alteraciones cardiológicas y la resolución de la misma alteración cardiológica.

Se entiende por contacto estrecho toda persona que:

- Haya proporcionado cuidados a un caso confirmado mientras el caso presentaba síntomas y que no hayan utilizado las medidas de protección personal adecuadas.
- Cualquier persona que haya permanecido a una distancia menor a 2 metros con un caso confirmado mientras el caso presentaba síntomas durante al menos 15 minutos. (ej. convivientes, visitas, compañeros de trabajo).

Contacto estrecho en barrios populares, pueblos originarios, instituciones cerradas o de internación prolongada a:

- Toda persona que comparta habitación, baño o cocina con casos confirmados de COVID-19.
- Toda persona que concurra a centros comunitarios (comedor, club, parroquia, paradores para personas en situación de calle, etc.) y haya mantenido estrecha proximidad con un caso confirmado, mientras el caso presentaba síntomas (menos de 2 metros, durante 15 minutos).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Con los datos recopilados de los registros de historias clínicas electrónicas y métodos complementarios se creó una tabla de datos, la que posteriormente se utilizó para los procesamientos estadísticos. Para las variables cuantitativas se calcularon los pa-

rámetros descriptivos como media y desviación estándar, y en el caso de las variables categóricas se calcularon las distribuciones absolutas y porcentuales.

RESULTADOS

Durante el período estudiado se incluyeron 1110 pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 que cumplieron los criterios de inclusión, constituyendo el grupo elegido para el estudio. Del total de pacientes, 567 (51%) eran niños y 542 (49%) niñas; 82 (7.3%) presentaron al diagnóstico edad menor a un año, con una mediana (rango IQ) de 7 meses (4-9), y 1028 (92.6%) tenían entre 1-15 años, con una mediana (rango IQ) de 9 años (5-13) (**Figura 1**).

Tal como se detalla en la **Figura 2**, del grupo de pacientes estudiados, 887 (80%) no presentaban factores de riesgo, y 223 (20%) pacientes sí los presentaban, siendo el más prevalente la enfermedad pulmonar en 110 (10%) pacientes, seguida por las enfermedades neurológicas en 32 pacientes (3%). De los pacientes estudiados, 488 (44%) presentaron contacto estrecho y 9 (0.8%) fueron hisopados por protocolo institucional. El síntoma más frecuente de presentación fue la fiebre en 861 (78%) pacientes, seguido por catarro de vía aérea superior en 460 (42%), tal como se describe en la (**Figura 3**).

En 314 (28%) pacientes se realizó radiografía de tórax, de los cuales 7 (2%) presentaron diagnóstico de neumonía. Un paciente presentó diagnóstico de meningitis con PCR en LCR para SARS-CoV-2 positiva.

Del total de los pacientes, 100 (9%) requirieron internación, con una mediana y rango IQ de días internación de 6 (5-8), de los cuales solo 2 (2%) pacientes requirieron aporte de oxígeno complementario. Un paciente con antecedente de enfermedad metabólica (déficit SUCLA 2) ingresó a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica y falleció.

Del total de pacientes con infección por SARS-CoV-2, en 512 (46.1%) se realizó valoración cardiológica dentro de los seis meses posteriores a la infección; al total de ellos se le realizó ECG y ecocardiograma, encontrándose alteraciones en el ECG secundarias a la infección solo en 2 (0.4%).

Una paciente de sexo femenino de 11 años de edad sin antecedentes patológicos de relevancia comenzó con episodios de taquicardia, en contexto de contacto estrecho, presentó ECG con ritmo sinusal, conducción AV 1 a 1 con PR prolongado 0.22 seg, FC 90 lpm, eje QRS +60, buena progresión R/S y sin trastornos de repolarización (**Figura 4A**). Presentó laboratorio con enzimas cardíacas; ecocardiograma y RMN cardíaca normales, y Holter FC 113 (máxima 150) con 3 BAV 2do tipo Wenckebach con 2 extrasístoles supraventriculares (**Figura 4B**). Recibió tratamiento con gammaglobulina 2 g/kg y ácido acetilsalicílico 200 mg, por per-

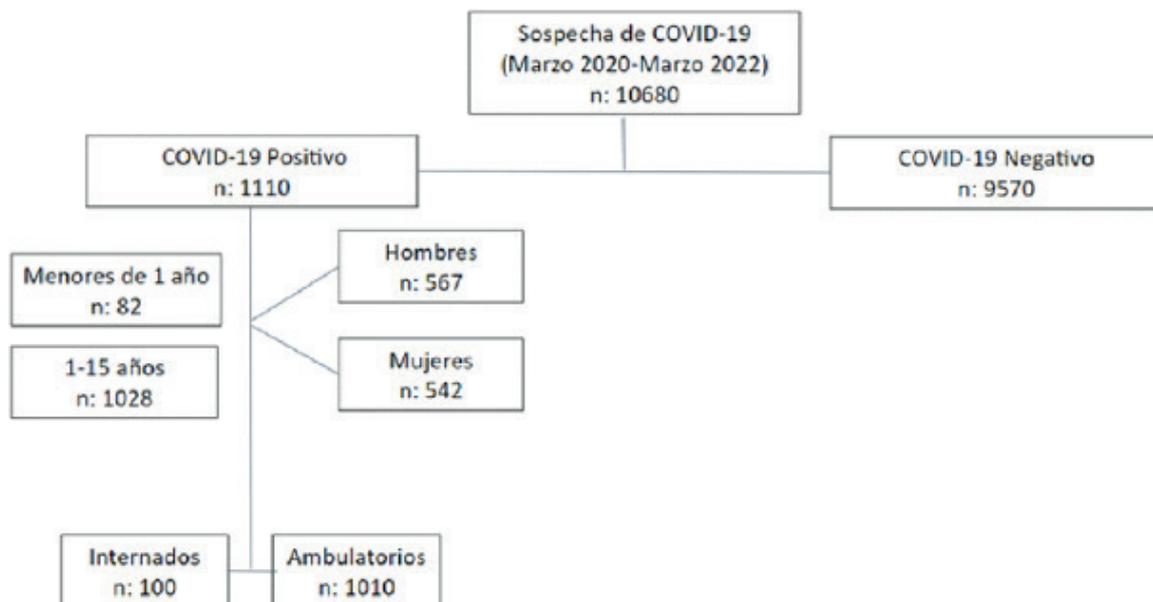


Figura 1. Algoritmo de pacientes incluidos en el estudio.

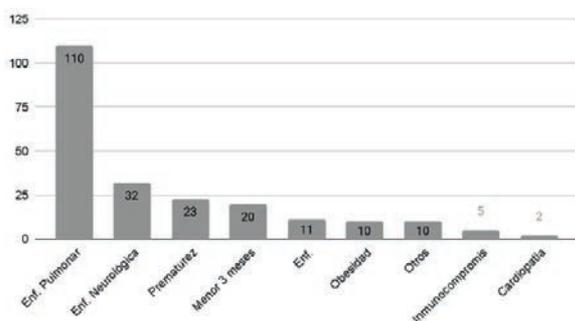


Figura 2. Antecedentes de los pacientes estudiados expresados en cantidad.

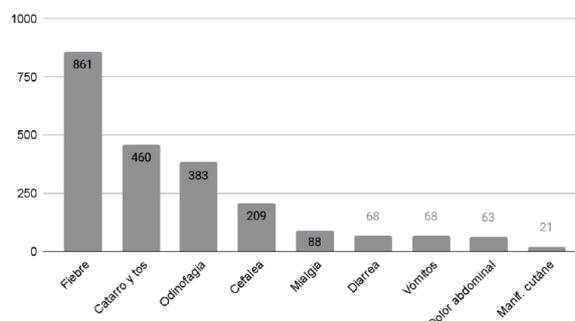


Figura 3. Síntomas y motivos de consulta.

sistencia en Holter de PR prolongado recibió tratamiento con metilprednisona 14 días totales logrando luego Holter y ECG dentro de parámetros normales. El otro paciente masculino de 4 años de edad, sin antecedentes patológicos de relevancia que cursó infección por SARS-CoV-2, realizando control cardiológico a los 5 meses de la misma presentando ECG patológico con extrasístole supraventricular aislada (Figura 4C), se realizó Holter con extrasístoles ventriculares aisladas, monomorfas, 2% sin formas complejas, sin requerimiento de tratamiento.

DISCUSIÓN

El primer caso pediátrico confirmado de infección por SARS-CoV-2 se informó en Shenzhen el 20 de enero de 2020⁷. Desde entonces se han publicado diversos estudios con el fin de brindar información sobre la presentación, diagnóstico y tratamiento en pacientes pediátricos. Nuestro estudio se basó en el análisis de las características clínicas, epidemiológicas, tratamiento y complicaciones de pacientes menores de 16 años con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 en el período

de marzo 2020 a marzo 2022 y su eventual afección cardiológica a raíz de la infección.

Según Parri y cols.¹¹, el inicio de la enfermedad corresponde a la edad de 3.3 años con un número (n) de 100 pacientes en comparación con el CDC con un n de 2572 pacientes que informó una edad de inicio de 11 años, con medianas de 2 y 6 años, respectivamente, la mayoría de los cuales (82%) tuvieron un contacto con casos infectados o eran casos intrafamiliares^{5,13}. En nuestro trabajo tuvimos una mediana de edad de 9 años, y solo el 44% presentó contacto con casos infectados.

Con respecto a la cantidad de pacientes menores de 1 año, según los autores mencionados previamente contaban con un 40% y un 15%, respectivamente, en comparación con nuestro trabajo donde se demostró un 7.3%. Finalmente analizando el *ratio* entre sexo masculino:femenino que fue de 1 no se demostró diferencia con lo descrito en la literatura, rondando los mismos entre 1.3:1.5. En resumen, los niños de cualquier edad pueden infectarse con SARS-CoV-2, con una frecuencia y gravedad reducidas en comparación con los adultos, según lo publicado hasta el momento.

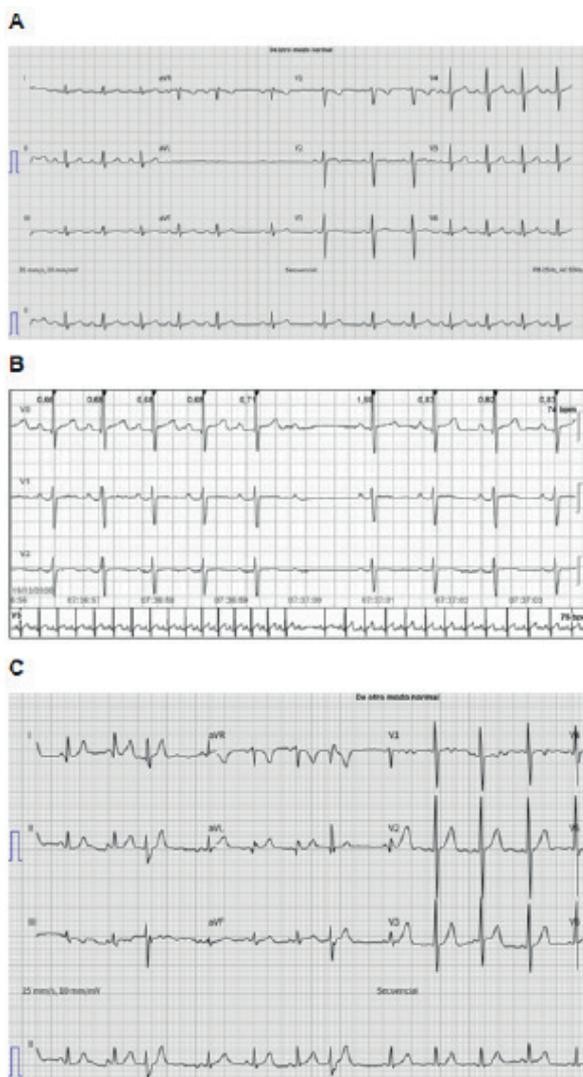


Figura 4. Alteraciones en el electrocardiograma secundarias a la infección por COVID-19.

Según lo reportado por la Sociedad Argentina de Pediatría, la presentación más frecuente son cuadros leves con fiebre (50-60%) y tos seca (38%), pocos tienen síntomas respiratorios altos como rinorrea, congestión nasal, dolor de garganta¹⁰. Aproximadamente 15% de los pacientes tienen síntomas gastrointestinales como dolor abdominal, vómitos y diarrea y casi nula la

presentación neurológica^{1,10}. Nuevamente, según Parri y cols., el síntoma más frecuente de presentación fue tos, con 44%, seguida por fiebre, con 28%; y según Lu y cols., con un n de 171, tos con 48.5% seguida de odinofagia con 46.5%. Nuestro estudio arrojó un 78% de pacientes con fiebre seguido de un 42% con catarro de vías aéreas superiores, solo un 6% de síntomas gastrointestinales y solo un paciente con clínica neurológica al momento del diagnóstico.

Con respecto a los hallazgos en las imágenes de tórax en pacientes pediátricos, se describen resultados indeterminados con valor limitado en las evaluaciones de COVID-19⁸. Lu y cols., evaluaron 171 pacientes donde registraron un 65% con clínica o imagen radiológica de neumonía al igual que Götzinger y cols., que analizaron 582 pacientes, encontrando un 47% con hallazgos similares^{11,14}. En contraposición con nuestro estudio donde solo se realizó radiografía de tórax al 28% de los pacientes, de los cuales 7 (2%) presentaron diagnóstico de neumonía.

Cabe destacar que los criterios de internación se fueron modificando a lo largo de la evolución de la pandemia, así como también la definición de caso sospechoso. A su vez, en agosto 2021 inicia la vacunación para niños de entre 12-17 años y en octubre 2021 de entre 3 y 12 años¹⁰.

En cuanto a las alteraciones cardiológicas reportadas, según lo descrito se encuentra el *shock* cardiogénico, miocarditis, y a su vez la afectación de la arteria coronaria y factores como hipoxia, anomalías electrolíticas y los fármacos que prolongan el intervalo QT pueden predisponer a estos pacientes a diversas arritmias⁹. En nuestro caso se presentaron 2 pacientes sin patologías previas que presentaron alteración en el ECG.

Como limitaciones podemos mencionar que no todos los pacientes realizaron valoración cardiológica posterior a la infección por SARS-CoV-2 y que el análisis se realizó en un Hospital de comunidad, pudiendo no ser extrapolables y comparables a otros registros nacionales.

Los diferentes estudios exigen mayor investigación, incluido analizar los efectos cardiovasculares a largo plazo del COVID-19 en niños y adultos jóvenes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Argentina de Pediatría; Comité de Infectología, Marzo 2020. https://www.sap.org.ar/uploads/archivos/general/files_covid-epidemio-03-20_1585703520.pdf, (consultado el 12/06/2022).
2. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatrica* 2020;109(6):1088-95.
3. Yu Y, Chen P. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Neonates and Children From China: A Review. *Front Pediatr* 2020;8:287.
4. Henry BM, Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019. *Clin Chem Lab Med* 2020;58(7):1135-38.
5. Rabinowicz S, Leshem E, Pessach IM. COVID-19 in the Pediatric Population-Review and Current Evidence. *Curr Infect Dis Rep* 2020;22(11):29.
6. Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, et al. SARS-CoV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr* 2020;179(7):1029-46.
7. Tezer H, Bedir Demirdağ T. Novel coronavirus disease (COVID-19) in children. *Turk J Med Sci* 2020;50(SI-1):592-603

8. Li VR, Sura A, Pickering T. Evaluating current chest imaging practices of pediatric patients with COVID-19: A retrospective analysis. *Clin Imaging* 2021;80:300-303.
9. Niaz T, Hope K, Fremed M, et al. Role of a Pediatric Cardiologist in the COVID-19 Pandemic. *Pediatr Cardiol* 2021;42(1):19-35.
10. Sociedad Argentina de Pediatría; Documento de posición sobre vacunas contra COVID-19 en pediatría. Noviembre 2021 <https://www.saludneuquen.gov.ar/wp-content/uploads/2021/12/Documento-de-posici%C3%B3n-sobre-vacunas-contra-COVID19-en-pediatr%C3%ADa-SAP-30-11-21.pdf>, (consultado el 30/7/2022).
11. Parri N, Lenge M, Buonsenso D; Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. *N Engl J Med* 2020;383(2):187-90.
12. Martins MM, Prata-Barbosa A, da Cunha AJLA. Update on SARS-CoV-2 infection in children. *Paediatr Int Child Health* 2021;41(1):56-64.
13. CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12-April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69(14):422-6.
14. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián 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.
15. Ministerio de Salud Argentina. Sala de Situación COVID-8 Nuevo coronavirus, Personas en edad escolar Niñez/ Adolescencia y COVID-9. Información disponible al 21/03/2022, SE 11 completa. <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2022/02/sala-ninez-adolescencia-21-03-22-se11.pdf>, (consultado el 12/07/2022).
16. Quesada JA, López-Pineda A, Gil-Guillén VF, Arriero-Mariñ JM, Gutiérrez F, Carratala-Munuera C. Período de incubación de la COVID-19: revisión sistemática y metaanálisis. *Rev Clin Esp (Barc)* 2021;221(2):109-17.
17. Liuzzo Scorpo M, Ferrante G, La Grutta S. An Overview of Asthma and COVID-19: Protective Factors Against SARS-COV-2 in Pediatric Patients. *Front Pediatr* 2021;9:661206.
18. Gentile Á, Juárez MV, Romero Bollón L, et al. Estudio multicéntrico de casos confirmados de COVID-19: datos preliminares de 2690 pacientes pediátricos en Argentina durante el primer año de la pandemia. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(2):80-8.
19. Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, et al. SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr* 2020;179(7):1029-46.
20. Rabinowicz S, Leshem E, Pessach IM. COVID-19 in the Pediatric Population-Review and Current Evidence. *Curr Infect Dis Rep* 2020;22(11):29.
21. Ren GL, Wang XF, Xu J, et al. Comparison of acute pneumonia caused by SARS-COV-2 and other respiratory viruses in children: a retrospective multi-center cohort study during COVID-19 outbreak. *Mil Med Res* 2021;8(1):13.
22. Morshed MM, Sarkar SK. Common factors of COVID-19 cases and deaths among the most affected 50 countries. *Diabetes Metab Syndr* 2021;15(5):102247.