

# CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO SARS-COV-2.

## CLINIC AND DIAGNOSIS SARS-COV-2.

### Dra. María Ester Pizarro.

Pediatra Neumólogo, Profesor clínico asistente, Departamento de Cardiología y Enfermedades Respiratorias Pediátricas, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica De Chile.

#### ABSTRACT

SARS-CoV-2 virus infection behaves differently in children versus adults, a significant percentage of children are asymptomatic or present mild symptoms. That situation makes diagnostic tests more important in this group. To date, pediatric patients behave less severely compared to adult patients.

Among the diagnostic methods, the most important is the detection of RNA through PCR, which is the gold standard. Other tests can be used in a complementary way, especially in cases of uncertain diagnostic or in seriously ill patients.

**Keywords:** SARS-Cov-2, PCR COVID-19, PCR SARS-Cov-2, Serology SARS-Cov-2

#### RESUMEN

La infección por virus SARS-CoV-2 se comporta de manera distinta en niños versus adultos, un porcentaje importante de los niños son asintomáticos o presentan síntomas leves, por lo que las pruebas diagnósticas cobran mayor importancia en este grupo. Hasta la fecha los pacientes pediátricos se comportan con menor severidad en comparación con pacientes adultos.

Dentro de los métodos diagnósticos el más importante es la detección de RNA a través de PCR que constituye el estándar. Otros exámenes pueden ser utilizados en forma complementaria, especialmente en casos de duda diagnóstica o en pacientes graves.

**Palabras Clave:** SARS-Cov-2, PCR COVID-19, PCR SARS-Cov-2, Serología SARS-Cov-2.

## INTRODUCCIÓN

Los casos pediátricos, hasta la fecha, son menos frecuentes que los adultos. Los datos aportados por el Center of Disease Control de Estados Unidos (CDC) a inicios de abril describen que un 1,7% de los casos reportados corresponden a menores de 18 años. (1). De la misma forma de los reportes de China se observa que un 2% de los casos corresponden a menores de 19 años y en un reporte italiano un 1,2%. (2)

En el reporte del MINSAL del 27 de abril los pacientes entre 0-4 años corresponden a un 1,7% de los casos, los pacientes de 5-9 años al 1,3% de los casos, los pacientes de 10-14 años al 1,8% de los casos y los pacientes de 15-19 años al 3% de los casos notificados. (3)

Los pacientes pediátricos pueden presentar cuadros que varían desde un cuadro leve y de vías respiratorias altas hasta un cuadro de neumonía grave con sepsis. (4-5)

#### Correspondencia:

María Ester Pizarro.  
División de Pediatría. Escuela de medicina.  
Diagonal Paraguay 362. 8° piso, Santiago, Chile.  
Teléfono (56-2) 23543767  
E-mail: mepizarro@uc.cl

## CUADRO CLINICO

En base a la información disponible los niños se presentan con sintomatología más leve. Con un porcentaje de los hospitalizados menor al de los adultos 5,7% vs 10% (1). De los que requieren hospitalización, el grupo más afectado son los menores de 1 año llegando hasta un 62%. (1)

Aunque es menos frecuente que en adultos se describe mortalidad en este grupo. (1)

No estando claro la causa de esta clínica distinta a la de los adultos, se postulan la menor exposición de los niños a contaminantes ambientales tales como tabaco y contaminación ambiental, una mayor respuesta inmune innata, una respuesta inmune adaptativa menos vigorosa. En modelos animales se ha visto que la expresión del receptor de enzima convertidora de angiotensina disminuiría con la edad y que la expresión de este receptor en estudios animales está relacionado con mecanismos protectores del pulmón lo que es contradictorio con la clínica observada en niños ;(6-8) hasta la fecha ninguna de estas hipótesis está confirmada y faltan mayores estudio para tener una respuesta clara al respecto.

Similar a lo observado en adultos se describen períodos de incubación que van (9) desde 2 a 10-14 días

(promedio 6,5 días mediana 3-7 días). (4-5) (9-10)

A la fecha el pronóstico en niños es mejor que en adultos, la mayoría se recupera dentro de 1-2 semanas de iniciado el cuadro. (6,10)

Desde el punto de vista clínico es posible clasificar los pacientes pediátricos en los siguientes grupos:10-11

### 1. Asintomáticos

**2. Infección respiratoria alta:** Pudiendo presentar uno o más de los siguientes síntomas

- Fiebre hasta en un 56-80% de los casos que varía de 37,7°C a 39,2°C y que se resuelve dentro de las primeras 24 horas de evolución. (1,9)
- Tos hasta en un 54-73% (1,9)
- Odinofagia en un 40%,
- Congestión nasal en un 30%
- Estornudos y rinorrea en un 20%
- Síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos y diarrea se describe con menor frecuencia, entre un 5-9% de los casos (8)

**3. Neumonía leve:** con similar clínica a los pacientes que presentan infección respiratoria alta asociado a alteraciones radiológicas leves, sin presentar criterios de neumonía grave

### 4. Neumonía grave:

- Disnea en un 13% de los casos (1) y cuando ocurre está relacionada a progresión de la enfermedad, se presenta después de 1 semana de evolución de los síntomas altos (10)
- Mala tolerancia oral
- Polipnea
- Requerimientos de oxígeno
- Cianosis
- Compromiso de conciencia

**5. Riesgo vital:** Pacientes con criterios de entrada a UCI pediátrica, como requerimientos de ventilación mecánica, shock, falla multiorgánica.

Afortunadamente la mayoría de los pacientes pediátricos son asintomáticos o con síntomas respiratorios altos, comprendiendo aproximadamente el 90% de los casos. (2)

Al separarlos por grupos de edad, presentan enfermedad severa el 10% de los menores de 1 año, el 7,3% en el grupo entre 1-5 años, 4,2% en el grupo de 6-10 años, 4,1% en el grupo de 11-15 años y 3% en el grupo de 16-17 años.(2)

Los pacientes con las siguientes características presentan mayor riesgo de presentar una evolución severa y deberían ser monitorizados en forma cercana (8,12)

- Contacto con paciente con COVID 19 severo
- Comorbilidades: cardiopatías congénitas, hipoplasia pulmonar, alteraciones anatómicas del árbol respiratorio, desnutrición, inmunodeficiencia, enfermedad pulmonar crónica (displasia broncopulmonar, fibrosis quística y asma severo).
- Disnea
- Fiebre persistente por más de 3-5 días
- Alteración de conciencia, letargia
- Elevación de enzimas hepáticas, CK, LDH
- Acidosis metabólica
- Radiografía de tórax con neumonía multilobar, derrame pleural o progresión radiológica.
- Complicaciones extrapulmonares

10. Coinfección por otros virus o bacterias.

En las series de adultos se han descrito manifestaciones extrapulmonares como:

**Dermatológicas (13):**, en un reporte Italiano el 20% de los pacientes presentó manifestaciones cutáneas incluyendo rash eritematoso, urticaria y rash vesicular similar a varicela, siendo el tronco la zona más frecuentemente afectada. También hay reporte de 1 caso de rash febril, petequial asociado a trombocitopenia, similar a lo observado en Dengue. En estos casos las manifestaciones cutáneas se presentaron al inicio del cuadro febril.

**Sistema nervioso central (14):** en una revisión sistemática se describen síntomas neurológicos inespecíficos como cefalea y confusión, y síntomas más específicos como enfermedad cerebrovascular y convulsiones. Destaca un estudio que reporta un 12% de infección por coronavirus (tipo no especificado) en niños hospitalizados por encefalitis. Aún no está completamente documentada la infección del sistema nervioso central por Sars-Cov-2 como la causante de estos síntomas, destacando que los pacientes con infección grave por Covid-19 presentan hipoxia, daño multiorgánico, alteraciones electrolíticas, etc que pueden tener también relación con las manifestaciones descritas.

También se ha descrito asociación con enfermedad de Kawasaki (15)

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Infecciones virales: como Influenza A y B, Virus Respiratorio Sincicial, Parainfluenza, Adenovirus, Rinovirus, Metapneumovirus, etc.
- Infecciones bacterianas como Mycoplasma Pneumonia y Neumococo.
- Causas no infecciosas, como manifestaciones pulmonares de enfermedades sistémicas. (7)

## DIAGNÓSTICO

La definición más reciente del MINSAL con respecto a definición de casos fue entregada el 27 de abril y es la siguiente (16):

### Caso Sospechoso:

Toda persona que presente síntomas compatibles con COVID-19:

- Fiebre (temperatura axilar mayor a 37.8°C), sin otra causa evidente, y/o,
- Síntomas sugerentes de infección respiratoria tales como mialgias, odinofagia, tos, o disnea, dolor torácico, abdominal, postración, cianosis, diarrea, taquipnea, y/o,
- Alteración aguda del olfato (anosmia) o gusto (disgeusia)

### Caso Confirmado COVID-19:

- Caso sospechoso con muestra positiva para SARS-CoV-2 por PCR, o bien,
- Caso sospechoso e imágenes características en la tomografía computarizada (TAC) de tórax, o bien
- Caso clínico típico y un resultado positivo en un test serológico (IgM, IgG o ambos).

**Infectado con SARS CoV-2:**

Detectados por PCR o por serología positiva en sujetos asintomáticos, durante una búsqueda activa o detectados por screening.

**Caso Probable COVID-19:**

Personas que presentan un cuadro clínico compatible y que son contactos conocidos de casos confirmados por laboratorio con prueba RT-PCR. Estos casos, aún en ausencia de confirmación diagnóstica, deben ser manejados al igual que el caso confirmado e indicar su aislamiento por 14 días.

En los pacientes pediátricos el antecedente epidemiológico de contacto con pacientes confirmados o sospechosos de COVID 19 (+) o contactos con pacientes con síntomas respiratorios y fiebre es muy importante, ya que hasta un 98% de los pacientes pediátricos se presentan con relación a cluster familiar. (12)

La fiebre, por el contrario, en los pacientes pediátricos no es tan constante, por lo que su ausencia no descarta la enfermedad. Debido a esto se aconseja sospechar también en los pacientes que presenten alguno de los siguientes síntomas y signos:

1. Tos
2. Rinorrea
3. Odinofagia
4. Congestión nasal
5. Polipnea
6. Uso de musculatura accesoria
7. Cianosis

En los pacientes pediátricos, a la fecha, a diferencia de los adultos, no se ha descrito la anosmia o disgeusia en forma recurrente. Al igual que la fiebre, la ausencia de estos síntomas no descarta la enfermedad.

**Métodos diagnósticos de laboratorio:**

**1. Técnica de amplificación de ácidos nucleicos:** (RT-PCR SARS-coV-2): actualmente estándar para el diagnóstico. Esta técnica se basa en detección de secuencias específicas del RNA viral por medio de técnicas de amplificación de ácidos nucleicos como la reacción de polimerasa en cadena de transcripción reversa en tiempo real. (17).

Dentro de sus limitaciones se encuentran el tiempo necesario para procesar el examen y de requerir de laboratorios certificados. Al día 6 de abril del 2020 la FDA ha autorizado 19 Kits o protocolos de detección molecular para SARS-Cov-2 (18), además la OMS ha emitido un documento en el que establece lineamientos para la implementación de RT-PCR SARS-CoV-2. (19)

Destaca la presencia de falsos (-) dado sensibilidad que varía entre el 66-80% (20). Ante sospecha clínica alta y PCR negativa se considera repetir.

Su rendimiento cambia según el tipo de muestra obtenida, en la tabla 1 se describen las distintas sensibilidades. (21)

Las muestras obtenidas por Lavado broncoalveolar presentan la mejor sensibilidad, pero su obtención genera aerosoles con el potencial riesgo de contagio. Dentro de los métodos no invasivos, el hisopado nasofaríngeo y aspirado nasofaríngeo tienen la mejor sensibilidad y es en la actualidad el método elegido para toma de exámenes.

**2. Pruebas Rápidas para la detección de Antígeno de SARS-CoV2:**

detectan componentes estructurales del virus tales como proteína S y proteína N presentes en etapas tempranas de la infección en secreciones nasofaríngeas. Hasta la fecha existe limitada evidencia con respecto a su utilidad diagnóstica. Dentro de sus ventajas se encuentran sensibilidad adecuada, rapidez de resultados (15-30minutos), menor costo que la RT-PCR. (17)

**3. Técnicas serológicas en el estudio de Sars-Cov-2:**

Consiste en la detección de anticuerpos en el suero del paciente. La IgM aparece en promedio luego de 5-7 días del inicio de los síntomas llegando a su peak alrededor del día 14, la IgG aparece desde los 14 días de evolución (16). se describen los siguientes tipos de exámenes (22)

- a. Inmuncromatografía: (Test rápido) Disponibles en formato comercial, permite obtener un resultado en 10-30 min, señala presencia o ausencia de anticuerpos en sangre por método cualitativo, (17) no indican cantidad de anticuerpos ni si esos anticuerpos entregan protección contra la enfermedad. (22)
- b. ELISA: Disponibles en formato comercial, entregan resultado en un lapso entre 1-5 horas, y entrega una medición cuantitativa de los anticuerpos presentes en la sangre (17), no entrega información de títulos de anticuerpos protectores. (22)
- c. Búsqueda de anticuerpos neutralizantes: Sólo están disponibles en laboratorios de referencia o para investigación (17). Entrega resultado en 3-5 días, muestra la presencia de anticuerpos presentes en la sangre que son capaces de inhibir el crecimiento del virus en un cultivo viral, indica protección contra la enfermedad en un futuro (22).

Actualmente la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la implementación del protocolo de detección molecular para 2019-nCoV. RT-PCR en tiempo real y señala una serie de limitaciones del uso de la prueba de detección de anticuerpos IgM e IgG, por lo que no son considerados como una prueba apropiada para la confirmación o diagnóstico de casos de SARSCoV-2. La detección de anticuerpos IgM e IgG pueden apoyar en investigaciones epidemiológicas, estudios de brotes o estudios de seroprevalencia. (23).

En la tabla 2 se describen la sensibilidad para las distintas técnicas de obtención de la muestra. (24) Es importante recalcar que al definir el método para obtener una muestra se debe preferir el que genere la menor cantidad de aerosoles posibles, dejando la Fibrobroncoscopia y lavado broncoalveolar para casos de mayor complejidad, en pacientes graves en los que no fue posible llegar a diagnóstico luego de la realización de más de una PCR en aspirado nasofaríngeo/ Hisopado nasofaríngeo y/o de estudio de serología.

Siempre que se obtenga muestra para examen en un paciente sospechoso de COVID se deben utilizar las medidas de protección personal, las que se describirán de manera más amplia en el capítulo de prevención.

**Exámenes de laboratorio complementarios:**

1. Panel viral IFD/PCR:
  - a. Buscando coinfección
  - b. Buscando diagnóstico diferencial en pacientes PCR COVID 19 (+) y que persisten con síntomas
  - c. En pacientes graves.

2. Hemograma: Se recomienda solicitar a pacientes con fiebre persistente buscando indicadores de sobreinfección bacteriana o a pacientes que requieren hospitalización, orientan a una infección por Sars-Cov-2 la presencia de linfopenia que se presenta hasta en un 40% de los pacientes. (25)
3. PCR: Puede elevarse en relación con un proceso inflamatorio en relación con infección por SARS-Cov2 o por sobreinfección bacteriana.
4. Procalcitonina: Habitualmente se encuentra dentro de rangos normales en infección leve por SARS-Cov- 2, si se encuentra elevada sospechar sobreinfección bacteriana.
5. Perfil bioquímico: Hasta en un tercio de los adultos se describe elevación de transaminasas. En algunos pacientes se observa elevación de LDH.
6. CK y mioglobina: pueden elevarse en algunos pacientes
7. Interleukina -6: puede observarse desde el día 4 de evolución de los síntomas y podría estar en relación con casos que cursan con un fenotipo más severo de enfermedad.

#### Métodos de Imágenes:

Este tema se encuentra ampliamente desarrollado en otro capítulo de esta edición, a modo de introducción se puede mencionar.

1. **Radiografía de tórax:** solicitar en todos los pacientes

con disnea, polipnea, desaturación auscultación alterada, y en pacientes hospitalizados y menores de 3 meses con tos. Orientan al diagnóstico imágenes de infiltrado intersticial y sombras en parche de predominio periférico (10) en estados iniciales de neumonía, en casos severos infiltrados difusos, vidrio esmerilado, consolidación, y en forma más infrecuente derrame pleural (10)

2. **TAC de tórax:** pueden observarse opacidades en vidrio esmerilado, condensaciones segmentarias, especialmente periféricas. (10) En estudio en pacientes hospitalizado se describe hasta 50% de compromiso bilateral y signo del halo rodeando consolidaciones. (26)

#### CONCLUSIONES

La infección por COVID 19 se presenta con menor severidad en población pediátrica, con un buen pronóstico. Las infecciones virales son frecuentes en niños en periodo de invierno, los que pueden presentar coinfección, requiriendo test de diagnóstico etiológico para establecer el diagnóstico diferencial.

El autor declara no tener conflicto de interés

**Tabla 1.** Rendimiento de la Técnica de amplificación de ácidos nucleicos: (RT-PCR SARS-coV-2) según el tipo de muestra obtenida.

Tipo de muestra	Porcentaje de positividad PCR
Lavado Broncoalveolar	93%
Biopsia bronquial por cepillado	46%
Espuito	72%
Hisopado nasofaríngeo, Aspirado Nasofaríngeo	63%
Secreción orofaríngea	32%
Deposiciones	29%
Sangre	1%
Orina	0%

Adaptada de 21.Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. JAMA. Published online March 11, 2020. doi:10.1001/jama.2020.3786

**Tabla 2.** Sensibilidad para las distintas técnicas de obtención de la muestra

Días desde inicio de síntomas	RNA PCR	IgM	IgG	RNA PCR +Serología
1-7 días	67%	29%	19%	79%
8-14 días	54%	73%	54%	97%
15-39 días	45%	94%	80%	100%

Adaptada de 24. Juanjuan Z, Quan Y, Haiyan W, Wei L, Xuejiao L, Yingying S, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019, *Clinical Infectious Diseases*, ciaa344, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa344>

## REFERENCIAS

- Bialek S., Gierke R., Hughes M., McNamara L, Pilishvil T.i, Skoff T.COVID-19 Response Team. Prevention, Morbidity and Mortality Weekly Report Center for Disease Control. Coronavirus Disease 2019 in Children — United States, February 12–April 2, 2020.
- Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020 Mar 23. doi:10.1111/apa.15270. Epub ahead of print. PMID: 32202343.
- Duodécimo Informe epidemiológico enfermedad por COVID-19 Departamento de Epidemiología. Minsal, 28 de abril 2020. <https://www.minsal.cl/duodécimo-informe-epidemiologico-covid-19/>
- Asociación Española de Pediatría (AEP), Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP), Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (SEUP), Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos (SECIP). Documento de manejo clínico del paciente pediátrico con infección por SARS-CoV2. 15 de abril de 2020.
- Cai J, Xu J, Lin D, Yang Z, Xu L, Qu Z, et al. A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features, *Clinical Infectious Diseases*, ciaa198, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa198>
- Lee PI, Hu YL, Chen PY, Huang YC, Hsueh PR. Are children less susceptible to COVID-19? *J Microbiol Immunol Infect.* 2020 Feb 25. doi: 10.1016/j.jmii.2020.02.011. Epub ahead of print. PMID: 32147409; PMCID:PMC7102573.
- Brodin P. Why is COVID-19 so mild in children? *Acta Paediatr.* 2020 Mar 25. doi: 10.1111/apa.15271. Epub ahead of print. PMID: 32212348.
- Tezer H, Bedir Demirdağ T. Novel coronavirus disease (COVID-19) in children. *Turk J Med Sci.* 2020 Apr 21;50(SI-1):592-603. doi: 10.3906/sag-2004-174. PMID: 32304191.
- Jin, Y., Cai, L., Cheng, Z. et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia. *Military Med Res* 7, 4 (2020). <https://doi.org/10.1186/s40779-020-0233-6>
- Chen, Z., Fu, J., Shu, Q. et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr* (2020). <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00345-5>.
- Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, Tong S. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics.* 2020 Mar 16:e20200702. doi:10.1542/peds.2020-0702. Epub ahead of print. PMID: 32179660.
- Shen K, Yang Y, Wang T, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement [published online ahead of print, 2020 Feb 7]. *World J Pediatr.* 2020;1–9. doi:10.1007/s12519-020-00343-7
- Gisoni, P., Piaserico, S., Conti, A. and Naldi, L. (2020), Dermatologists and SARS-CoV-2: The impact of the pandemic on daily practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* Accepted Author Manuscript. doi:10.1111/jdv.16515
- Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review [published online ahead of print, 2020 Apr 11]. *J Neurol Sci.* 2020;413:116832. doi:10.1016/j.jns.2020.116832
- Jones V, Mills M, Suarez D, Hogan C, Yeh D, Segal J et al. *Hospital Pediatrics* Apr 2020, hpeds.2020-0123; DOI: 10.1542/hpeds.2020-0123
- Consejo asesor COVID-19 Chile. Ministerio de Salud Chile .Estrategias para aumentar la detección de SARS-Cov-2 en Chile. 27 de marzo del 2020. Disponible en <https://www.minsal.cl/consejo-asesor-informa-sobre-nuevas-medidas-para-aumentar-la-deteccion-de-sars-cov-2-en-chile/>
- DOCUMENTO REVISIÓN DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

- DE SARS-CoV-2 (COVID-19) versión 1.0 Comité Consultivo de Microbiología Clínica- SOCHINF. 19 de abril 2020.
18. Test Kit Manufacturers and comercial laboratories table. Industry hotline: Coronavirus COVID-19 Diagnostic test and shortages. Emergency use authorizations. Food and drug administration. Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/emergency-use-authorizations>.
  19. Pan American health Organization. Laboratory Guidelines for the Detection and Diagnosis of COVID-19 Virus Infection. 30 de marzo del 2020.
  20. Li, Z, Yi, Y, Luo, X, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol.* 2020; 1– 7. <https://doi.org/10.1002/jmv.25727>
  21. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.* Published online March 11, 2020. doi:10.1001/jama.2020.3786
  22. Johns Hopkins Center For Health Security. Serology-based tests for COVID-19. <https://www.centerforhealthsecurity.org/resources/COVID-19/serology/Serology-based-tests-for-COVID-19.html>.
  23. Instituto de Salud pública, Ministerio de salud de Chile. Listado de test rápido para detección de anticuerpos CoVID-19 de la Autoridades Reguladoras Nacionales pertenecientes al Foro Internacional de Reguladores de Dispositivos Médicos. 14 de abril 2020. Disponible en: [https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/04/Lista-Test-Rapidos-Covid-al-03\\_04\\_2020.pdf](https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/04/Lista-Test-Rapidos-Covid-al-03_04_2020.pdf)
  24. Juanjuan Z, Quan Y, Haiyan W, Wei L, Xuejiao L, Yingying S, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019, *Clinical Infectious Diseases*, ciaa344, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa344>
  25. Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Mar 13]. *Travel Med Infect Dis.* 2020;101623. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101623
  26. Xia, W, Shao, J, Guo, Y, Peng, X, Li, Z, Hu, D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. *Pediatric Pulmonology.* 2020; 55: 1169– 1174. <https://doi.org/10.1002/ppul.24718>