

Morbimortalidad de COVID-19 en comparación a Influenza en niños: revisión sistemática.

Morbidity and mortality of COVID-19 compared to Influenza in children: systematic review.

Daniel Eduardo Verdugo-Borbón¹, Andrea Mayorga-Inzunza², Giordano Pérez-Gaxiola^{3*}.

1. Médico pasante de servicio social. Hospital Pediátrico de Sinaloa "Dr. Rigoberto Aguilar Pico". Culiacán, México.
2. Médico pasante de servicio social. Hospital Regional "Dr. Manuel Cárdenas De La Vega" I.S.S.T.E. Culiacán, México.
3. Depto. de Medicina Basada en la Evidencia. Hospital Pediátrico de Sinaloa "Dr. Rigoberto Aguilar Pico". Culiacán, México.

*Autor de correspondencia: Giordano Pérez-Gaxiola, giordano@pediatria.org

Hospital Pediátrico de Sinaloa. Blvd. Constitución y Donato Guerra SN. Culiacán, Sin. CP 80200.

Tel: (667) 7139004 ext. 293.

DOI <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v11.n1.009>

Recibido 15 de Octubre 2020, aceptado 25 de Noviembre 2020

RESUMEN

Introducción: La enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2, COVID-19, suele ser más benigna en niños que en los adultos. No se conoce su impacto en la morbilidad infantil en comparación a otros virus respiratorios estacionales como la influenza.

Objetivo: Comparar la carga en la morbilidad de COVID-19 con la de influenza en los niños. **Métodos:** Se seleccionaron estudios de cualquier diseño que compararan los desenlaces clínicos de COVID-19 con los de influenza en la población infantil. Los desenlaces analizados fueron mortalidad, duración de estancia hospitalaria, y necesidad de oxígeno, ventilación mecánica, o cuidados intensivos. La búsqueda se realizó en Medline, The Cochrane Library, Google Scholar, y Epistemonikos. La búsqueda y extracción de datos se realizaron por dos evaluadores independientes. **Resultados:** De 438 artículos encontrados se seleccionaron 4 estudios que cumplieron los criterios de inclusión. Los 4 fueron estudios retrospectivos, con entornos distintos, que comparaban niños con COVID-19 diagnosticados en el 2020 con niños con influenza de periodos o años previos. No se encontraron diferencias significativas en la mortalidad, días de estancia, ni requerimientos de oxígeno, ventilación mecánica o terapia intensiva. La calidad de la evidencia se consideró muy baja. **Conclusiones:** La morbilidad de los niños con COVID-19 puede ser similar a la de los niños con influenza, pero la certeza de la evidencia es muy baja.

Palabras clave: COVID-19; infecciones por coronavirus; influenza.

ABSTRACT

Introduction: The disease caused by the SARS-CoV-2 virus, COVID-19, is usually more benign in children than adults. Its impact in childhood morbidity, in relation to other seasonal respiratory viruses such as influenza is not known. **Objective:** To compare the burden in morbidity of COVID-19 with that of influenza in children. **Methods:** Studies of any design that compared the clinical outcomes of children with COVID-19 with those in children with influenza were selected. The outcomes included mortality, duration of hospital stay, and need for oxygen, mechanical ventilation, or intensive care. The search was performed in Medline, The Cochrane Library, Google Scholar, and Epistemonikos. Search and data extraction were done by two independent evaluators. **Results:** Of 438 articles found, 4 fulfilled the inclusion criteria. All 4 were retrospective studies, with different settings, that compared children with COVID-19 diagnosed during 2020 with children with influenza diagnosed in previous periods or years. No significant differences were found in mortality, days of stay, or oxygen, mechanical ventilation or intensive care need. The quality of evidence was considered very low. **Conclusions:** The morbidity of children with COVID-19 may be similar to that of influenza, but the certainty of the evidence is very low.

Key words: COVID-19; coronavirus infections; influenza.

INTRODUCCIÓN

La pandemia del virus SARS-CoV-2, cuya enfermedad se denomina COVID-19, ha causado más de 35 millones de contagios y más de un millón de muertes a nivel mundial ¹. Este padecimiento afecta de forma distinta a adultos y a niños. La prevalencia es más baja en la infancia

y la gravedad de la enfermedad suele ser menor en comparación a adultos mayores²⁻⁴. Sin embargo, la coinfección con otros virus respiratorios es más frecuente en niños^{5,6}, y la posibilidad de complicaciones existe, incluyendo su asociación al Síndrome Inflamatorio Multisistémico^{7,11}.

La estacionalidad de algunos virus respiratorios, en especial el virus de influenza, puede representar un reto tanto para el control de brotes como para el abordaje diagnóstico y terapéutico de las infecciones respiratorias en niños. La influenza y el SARS-CoV-2 se transmiten de forma similar y pueden dar manifestaciones parecidas en la infancia¹². Pero a diferencia de COVID-19 el impacto de la influenza en las tasas de hospitalizaciones por infecciones respiratorias y en la mortalidad infantil está bien establecido^{13,14}. El objetivo de esta revisión sistemática es comparar la carga en la morbilidad y mortalidad de la influenza con COVID-19 en los niños.

MÉTODOS

Criterios de elegibilidad de estudios

Se buscaron estudios de cualquier diseño que compararan la morbilidad y la mortalidad de las infecciones por influenza y por SARS-CoV-2 en niños. Los estudios debían incluir pacientes entre un mes y 18 años de edad, que padecieron alguna de las dos infecciones descritas, y que describían la duración estancia hospitalaria, la necesidad de oxígeno suplementario, el ingreso a terapia intensiva, la necesidad de ventilación mecánica, o la mortalidad. Se excluyeron estudios que sólo describían signos o síntomas, exámenes de laboratorio o estudios de imagen.

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda sin restricción de idioma en las siguientes bases de datos: Medline (a través de Pubmed), The Cochrane Library, Google Scholar, Epistemonikos y su plataforma L-OVE para COVID-19, la cual incluye estudios publicados en servidores *pre-print* sin revisión en pares. La búsqueda se realizó hasta el día 15 de septiembre del 2020. No se colocó restricción fecha de inicio en la búsqueda. Los términos utilizados pueden consultarse en el Apéndice 1. Se realizó búsqueda en las referencias de los estudios identificados. No se contactó a autores de estudios.

Apéndice 1.

Orden	Término
1	"COVID-19" [Supplementary Concept]
2	"severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" [Supplementary Concept]
3	sars-cov-2
4	covid-19
5	#1 OR #2 OR #3 OR # 4
6	"Influenza, Human"[Mesh]
7	influenza
8	#6 OR #7
9	"Child"[Mesh]
10	"Infant"[Mesh]
11	#9 OR #10
12	#5 AND #8 AND #11

Proceso de selección de estudios

Los resultados de la búsqueda fueron ingresados a la plataforma Covidence® (covidence.org). Dos revisores (Daniel Verdugo, DV; Andrea Mayorga, AM) realizaron de forma independiente el cribado de título y resumen. Los estudios en los que no se podían identificar los criterios de inclusión se pasaron a revisión de texto completo. Las discrepancias fueron resueltas por un tercer revisor (Giordano Pérez, GP).

Extracción de datos y análisis

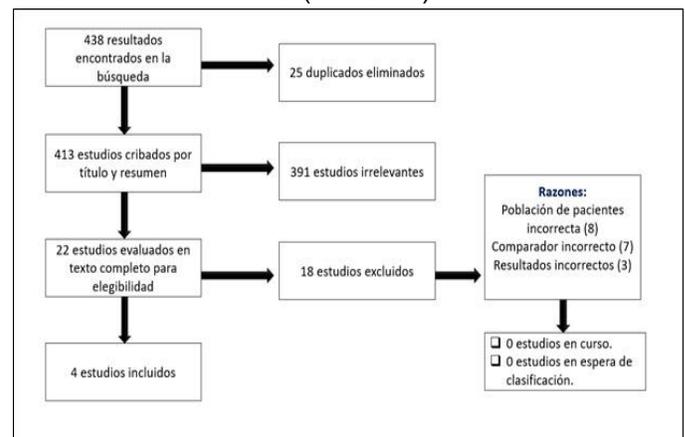
Dos autores (DV, AM) extrajeron de forma independiente la información de los estudios que cumplieron los criterios de inclusión usando una hoja de extracción de datos previamente diseñada por consenso. Las discrepancias fueron resueltas por un tercer revisor (GP). Los datos extraídos incluyeron los siguientes puntos: diseño de estudio, entorno, periodo de tiempo de inclusión de pacientes, edad, método de confirmación diagnóstica, número de muestra, mortalidad, duración de estancia hospitalaria, complicaciones, ventilación mecánica, terapia intensiva, requerimiento de oxígeno. Considerando que se incluirían estudios observacionales se analizaron los siguientes puntos de calidad de los estudios incluidos: definición adecuada del caso, representatividad de los casos, selección y definición de los controles, comparabilidad entre casos y controles, comprobación de la expo-

sición y los desenlaces. La calidad final se describió usando el sistema GRADE¹⁵. La síntesis de la información se realizó de forma narrativa, no se realizó un metaanálisis.

RESULTADOS

La búsqueda produjo 438 artículos, de los cuales 25 estudios fueron eliminados por ser duplicados y 413 por no responder al objetivo de esta revisión. Al realizarse la evaluación de los 22 estudios restantes se identificaron cuatro estudios que cumplieron con los criterios de inclusión^{12,16-18}. Los otros 18 se excluyeron por no incluir niños (8 estudios), no comparar COVID-19 con influenza (7 estudios) o no reportar los desenlaces de morbilidad (3 estudios). Los resultados de la búsqueda se ilustran en la Figura 1 siguiendo las directrices PRISMA para el reporte de revisiones sistemáticas¹⁹.

Figura 1. Diagrama de flujo en el que se expone la selección de estudios (PRISMA).



Las características de los estudios incluidos se resumen en la Tabla 1. El entorno de los cuatro estudios incluidos fue variable. Dos hacen un

análisis de pacientes referidos en regiones específicas de China¹⁸ y de Estados Unidos¹². Los

otros dos describen hallazgos de varios países^{16,17}

Tabla 1. Características de los estudios incluidos.

Autor	Entorno	Periodo de tiempo de pacientes incluidos con COVID-19.	Periodo de tiempo de pacientes incluidos con influenza.	Confirmación del diagnóstico de COVID-19.	Confirmación del diagnóstico de influenza.
Bophal ¹⁶	Internacional (EEUU, Reino Unido, Italia, Alemania, España, Francia y Corea del Sur).	Tres meses del 2020: febrero a mayo 2020.	Promedio de tres meses, en los años previos a la pandemia (2015-2019).	No lo describe.	No lo describe.
Gupta ¹⁷	Internacional (EEUU, Canadá, China, Italia).	A partir del 10 de abril del 2020. No especifica fecha de término.	2009-2019.	No lo describe.	No lo describe.
Li ¹⁸	Regional (Wuhan, China).	28 de enero al 11 de marzo del 2020.	14 de diciembre del 2019 - 30 de Febrero del 2020.	Prueba RT-PCR*.	Inmunofluorescencia directa.
Song ¹²	Regional (Distrito de Columbia, EEUU).	25 de marzo y el 15 de mayo de 2020.	1 de Octubre de 2019 y el 6 de junio 2020.	Prueba RT-PCR*.	Prueba RT-PCR*.

* RT-PCR: Prueba de reacción en cadena de polimerasa en tiempo real.

Los cuatro estudios analizaron de forma retrospectiva niños con COVID-19 identificados durante los primeros meses de la pandemia, y los compararon con pacientes con influenza de meses previos a la pandemia, o de los mismos meses en años anteriores. En dos estudios no se describe cómo se confirmó el diagnóstico de ambas infecciones^{16,17}.

Dos estudios describen las edades de los pacientes incluidos^{12,18}. La edad de los pacientes con COVID-19 fue mayor que la de los pacientes con influenza en el estudio de Song, et al, mientras que las edades fueron similares en el estudio de Li, et al. No existieron diferencias en cuanto al sexo de los pacientes incluidos.

Los desenlaces de los pacientes se resumen en la Tabla 2. Tres estudios reportaron mortalidad^{12,16,17}. En los tres se reportan tasas de mortalidad menores al 0.1% para ambas infecciones, y en dos^{12,16} la mortalidad fue menor para COVID-19 que para influenza. El único estudio que reporta duración de estancia hospitalaria fue el de Song, et al, donde los pacientes con COVID-19 estuvieron dos días más en el hospital que los pacientes con influenza, sin demostrarse una diferencia estadísticamente significativa. Tampoco se encontraron diferencias significativas en cuanto a la necesidad de oxígeno, ventilación mecánica o terapia intensiva (Tabla 3).

La calidad de la evidencia de los estudios incluidos se consideró muy baja por ser estudios observacionales, retrospectivos, y con fallas en la definición de los casos y los controles. Se deci-

dió no realizar un metaanálisis por no considerarse apropiado debido a que las poblaciones fueron heterogéneas.

Tabla 2. Comparación de mortalidad y estancia hospitalaria de niños con COVID-19 y niños con influenza.

Autor	Número de niños con COVID-19.	Número de niños con influenza.	Edad de niños con COVID-19.	Edad de niños con influenza-19.	Mortalidad en niños con COVID-19.	Mortalidad en niños con influenza.	Duración de estancia hospitalaria de niños con COVID-19.	Duración de estancia hospitalaria de niños con influenza.
Bophal	42,849	No lo describe.	Describe pacientes de 0-19 años.	Describe pacientes de 0-19 años.	44 fallecieron en el periodo de 3 meses.	107 fallecieron en un periodo de 3 meses.	No lo reporta.	No lo reporta.
Gupta	No lo describe.	No lo describe.	Describe pacientes de 0-24 años.	Describe pacientes de 0-24 años.	Tasa < 0.1%.	Tasa 0.002% - 0.013%.	No lo reporta.	No lo reporta.
Li	57	59	Mediana 18.7 meses.	Mediana 21.8 meses.	No lo reporta.	No lo reporta.	No lo reporta.	No lo reporta.
Song	315	1402	Mediana 8.4 años.	Mediana 3.9 años.	0	0.14%	Promedio 8.4 días (rango 1-45).	Promedio 5.7 días (rango 1-100).

* Las diferencias observadas en la duración de estancia hospitalaria no fueron estadísticamente significativas.

Tabla 3. Comparación de necesidad de ventilación mecánica, terapia intensiva o tratamiento con oxígeno en niños con COVID-19 y niños con influenza.

Autor	Necesidad de ventilación mecánica en niños con COVID-19.	Necesidad de ventilación mecánica en niños con influenza.	Necesidad de terapia intensiva en niños con COVID-19.	Necesidad de terapia intensiva en niños con influenza.	Necesidad de oxígeno en niños con COVID-19.	Necesidad de oxígeno en niños con COVID-19.
Bophal	No lo reporta.	No lo reporta.	No lo reporta.	No lo reporta.	No lo reporta.	No lo reporta.
Gupta	< 1%	No lo reporta.	No lo reporta.	No lo reporta.	No lo reporta.	No lo reporta.
Li	No lo reporta.	No lo reporta.	3.5%	6.7%	1.7%	11.8%
Song	3.1%	1.9%	5.7%	7%	No lo reporta.	No lo reporta.

* Las diferencias observadas no fueron estadísticamente significativas en ningún desenlace.

DISCUSIÓN

Los resultados de la presente revisión sistemática sugieren que la mortalidad, la estancia intrahospitalaria, la necesidad de tratamiento con oxígeno suplementario, de ventilación mecánica, o de cuidados intensivos es similar en niños con COVID-19 que en aquellos que padecen influenza, pero la certeza de la evidencia es muy baja. Aunque no se llegó a tener resultados estadísticamente significativos, los resultados se inclinan a que la infección por SARS-CoV-2 podría ser incluso más leve que la influenza. Sin embargo, es mucho lo que se desconoce aún en cuanto a la carga que este virus causa en el paciente individual o en términos de la población infantil en general. La principal debilidad de esta revisión es que el cuerpo de evidencia lo conforman cuatro estudios observacionales retrospectivos. Esta baja calidad de la evidencia hace probable que futuros estudios puedan cambiar las conclusiones de esta revisión.

Los estudios incluidos en esta revisión no evalúan el impacto de la coinfección de SARS-CoV-2 con influenza en la morbimortalidad infantil. En los primeros reportes de casos de coinfección en adultos no se encontraron diferencias clínicas significativas en comparación a los pacientes sólo con COVID-19²⁰. Sin embargo, reportes más recientes sugieren que la coinfección podría aumentar al doble la posibilidad de muerte²¹. Este mismo análisis debe realizarse

en niños, donde la coinfección puede ser más frecuente^{5,6}.

Debido a la posibilidad de un aumento en el número de pacientes afectados por ambas etiologías durante la temporada de la influenza estacional, y a un posible aumento en el riesgo de complicaciones o de mortalidad de pacientes coinfectados con SARS-CoV-2 e influenza, son de vital importancia las actividades de prevención y de control de infecciones para ambas enfermedades. Las intervenciones para mitigar la propagación del SARS-CoV-2 han reducido de forma importante la incidencia de influenza en el hemisferio sur durante el verano²². Estas actividades deben continuar en el invierno del hemisferio norte para reducir la posibilidad de coinfecciones graves. A su vez, la vacunación para la influenza también debe priorizarse.

Conclusiones

La morbimortalidad de los niños con COVID-19 puede ser similar a la de los niños con influenza, pero la certeza de la evidencia es muy baja.

REFERENCIAS

1. Johns Hopkins University of Medicine. COVID-19 dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU) [Internet]. Johns Hopkins University of Medicine. [cited 2020 Oct 12]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.

2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
3. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. *Pediatrics*. 2020 Mar 1. DOI: 10.1542/peds.2020-0702
4. Tagarro A, Epalza C, Santos M, Sanz-Santaeufemia FJ, Otheo E, Moraleda C, et al. Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr*. 2020 Apr 8. DOI:10.1001/jamapediatrics.2020.1346
5. Wu Q, Xing Y, Shi L, Li W, Gao Y, Pan S, et al. Coinfection and Other Clinical Characteristics of COVID-19 in Children. *Pediatrics*. 2020 May 6;146(1). DOI: 10.1542/peds.2020-0961
6. 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. *Pediatr Pulmonol*. 2020 Mar 5;55(5):1169–74. DOI: [10.1002/ppul.24718](https://doi.org/10.1002/ppul.24718)
7. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020 Jun 6;395(10239):1771–8.
8. Licciardi F, Pruccoli G, Denina M, Parodi E, Taglietto M, Rosati S, et al. SARS-CoV-2-Induced Kawasaki-Like Hyperinflammatory Syndrome: A Novel COVID Phenotype in Children. *Pediatrics*. 2020 May 21;146(2). DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X)
9. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ*. 2020 Jun 3. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m2094>
10. McCrindle BW, Manlhiot C. SARS-CoV-2-Related Inflammatory Multisystem Syndrome in Children: Different or Shared Etiology and Pathophysiology as Kawasaki Disease? *JAMA*. 2020 Jun 8. DOI:10.1001/jama.2020.10370
11. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med*. 2020 Jul 23;383(4):334–46. DOI: 10.1056/NEJMoa2021680
12. Song X, Delaney M, Shah RK, Campos JM, Wessel DL, DeBiasi RL. Comparison of Clinical Features of COVID-19 vs Seasonal Influenza A and B in US Children. *JAMA Netw Open*. 2020 Sep 1;3(9):e2020495. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2020.20495
13. Lafond KE, Nair H, Rasooly MH, Valente F, Booy R, Rahman M, et al. Global Role and Burden of Influenza in Pediatric Respiratory Hospitalizations, 1982-2012: A Systematic Analysis. *PLoS Med*. 2016 Mar 24;13(3):e1001977. DOI:<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001977>
14. Wang X, Li Y, O'Brien KL, Madhi SA, Widdowson M-A, Byass P, et al. Global burden of respiratory infections associated with seasonal influenza in children under 5 years in 2018: a systematic review and modelling study. *Lancet Glob Health*. 2020 Feb

- 20;8(4):e497–510. DOI: [10.1016/S2214-109X\(19\)30545-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30545-5)
15. Balslem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011 Apr;64(4):401–6. DOI: [10.1016/j.jclinepi.2010.07.015](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.015)
16. Bhopal S, Bagaria J, Bhopal R. Children's mortality from COVID-19 compared with all-deaths and other relevant causes of death: epidemiological information for decision-making by parents, teachers, clinicians and policymakers. *Public Health.* 2020 May 30;185:19–20. DOI: [10.1016/j.puhe.2020.05.047](https://doi.org/10.1016/j.puhe.2020.05.047)
17. Gupta S, Malhotra N, Gupta N, Agrawal S, Ish P. The curious case of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children. *J Pediatr.* 2020 Jul;222:258–9. DOI: [10.1016/j.jpeds.2020.04.062](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.04.062)
18. Li Y, Wang H, Wang F, Du H, Liu X, Chen P, et al. Comparison of hospitalized patients with pneumonia caused by COVID-19 and influenza A in children under 5 years. *Int J Infect Dis.* 2020 Sep;98:80–3. DOI: [10.1016/j.ijid.2020.06.026](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.026)
19. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009 Jul 21;6(7):e1000097. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>.
20. Cuadrado-Payán E, Montagud-Marrahi E, Torres-Elorza M, Bodro M, Blasco M, Poch E, et al. SARS-CoV-2 and influenza virus coinfection. *Lancet.* 2020 May 16;395(10236):e84. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31052-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31052-7)
21. Lacobucci G. Covid-19: Risk of death more than doubled in people who also had flu, English data show. *BMJ.* 2020 Sep 23;370:m3720. DOI: [10.1136/bmj.m3720](https://doi.org/10.1136/bmj.m3720)
22. Olsen SJ, Azziz-Baumgartner E, Budd AP, Brammer L, Sullivan S, Pineda RF, et al. Decreased Influenza Activity During the COVID-19 Pandemic - United States, Australia, Chile, and South Africa, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Sep 18;69(37):1305–9. DOI: [10.15585/mmwr.mm6937a6](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6937a6)