

## Comparación de los síntomas y de los niveles de ARN, en niños y en adultos con infección por SARS-CoV-2, en el entorno comunitario

Erin Chung, MD; Eric J. Chow, MD, MS, MPH; Naomi C. Wilcox, MPH; Roy Burstein, PhD; Elisabeth Brandstetter, MPH; Peter D. Han, MS; Kairsten Fay, BS; Brian Pfau, BS; Amanda Adler, MS; Kirsten Lacombe, RN, MSN; Christina M. Lockwood, PhD; Timothy M. Uyeki, MD, MPH, MPP; Jay Shendure, MD, PhD; Jeffrey S. Duchin, MD; Mark J. Rieder, PhD; Deborah A. Nickerson, PhD; Michael Boeckh, MD, PhD; Michael Famulare, PhD; James P. Hughes, PhD; Lea M. Starita, PhD; Trevor Bedford, PhD; Janet A. Englund, MD; Helen Y. Chu, MD, MPH

Department of Pediatrics, University of Washington, Seattle Children's Hospital, Seattle (Chung); Division of Allergy and Infectious Diseases, Department of Medicine, University of Washington, Seattle (Chow, Wilcox, Brandstetter, Duchin, Boeckh, Chu); Institute for Disease Modeling, Seattle, Washington (Burstein, Famulare); Brotman Baty Institute for Precision Medicine, Seattle, Washington (Brandstetter, Han, Pfau, Lockwood, Shendure, Rieder, Nickerson, Starita, Bedford); Department of Genome Sciences, University of Washington, Seattle (Han, Pfau, Shendure, Rieder, Nickerson, Starita, Bedford); Vaccine and Infectious Disease Division, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, Washington (Fay, Boeckh, Bedford); Seattle Children's Research Institute, Seattle, Washington (Adler, Lacombe, Englund); Department of Laboratory Medicine and Pathology, University of Washington, Seattle (Lockwood); Influenza Division, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia (Uyeki); Howard Hughes Medical Institute, Seattle, Washington (Shendure); Public Health—Seattle & King County, Seattle, Washington (Duchin); Department of Biostatistics, University of Washington, Seattle (Hughes).

JAMA Pediatría, doi:10.1001/jamapediatrics.2021.2025, 11 de junio, 2021.

**IMPORTANCIA** La asociación entre los síntomas de COVID-19 y los niveles virales del SARS-CoV-2 en los niños que viven en la comunidad no se comprende bien.

**OBJETIVO** Caracterizar los síntomas del COVID-19 pediátrico en la comunidad, y analizar la asociación entre los síntomas y los niveles de ARN del SARS-CoV-2 aproximados por medio de los valores de umbral de ciclo (Ct), en niños y adultos.

**DISEÑO, ENTORNO Y PARTICIPANTES** Este estudio transversal utilizó una plataforma de vigilancia de virus respiratorios en personas de todas las edades, para detectar casos comunitarios de COVID-19, al 9 de noviembre del 2020. Se inscribió en línea una muestra de conveniencia, basada en la población de niños menores de 18 años y adultos en el condado de King, Washington, para la autorecolección domiciliar de muestras de vías respiratorias superiores para las pruebas de SARS-CoV-2.

**EXPOSICIONES** Detección de SARS-CoV-2 por RT-PCR en las muestras recolectadas por los participantes.

**PRINCIPALES RESULTADOS Y MEDIDAS** Infección por SARS-CoV-2 confirmada por RT-PCR, con valores de Ct estratificados por edad y síntomas.

**RESULTADOS** Entre 555 participantes positivos para SARS-CoV-2 (edad media [DE], 33,7 [20,1] años; 320 eran mujeres [57,7%]), 47 de los 123 niños (38,2%) eran asintomáticos en comparación con 31 de 432 adultos (7,2%).

Cuando era sintomáticos, se reportaron menos síntomas en los niños en comparación con los adultos (media [DE], 1,6 [2,0] frente a 4,5 [3,1]).

Los individuos sintomáticos tenían valores de Ct más bajos (que correspondía a niveles más altos de ARN viral) que los individuos asintomáticos (estimación ajustada para niños, -3,0; IC del 95%, -5,5 a -0,6; P = 0,02; estimación ajustada para adultos, -2,9; IC del 95%, -5,2 a -0,6; P = 0,01).

La diferencia en los valores medios de Ct no fue estadísticamente significativa entre los niños sintomáticos, y los adultos sintomáticos (estimación ajustada, -0,7; IC del 95%, -2,2 a 0,9; P = 0,41), ni entre los niños asintomáticos, y los adultos asintomáticos (estimación ajustada, -0,6; IC del 95%, -4,0 a 2,8; p = 0,74).

**CONCLUSIONES Y RELEVANCIA** En este estudio transversal de base comunitaria, los niveles de ARN de SARS-CoV-2, determinados por los valores de Ct, fueron significativamente más altos en los individuos sintomáticos que en los asintomáticos, y no se encontraron diferencias significativas relacionadas con la edad.

Se necesitan más investigaciones para comprender el papel de los niveles de ARN del SARS-CoV-2 y la transmisión.

### **Puntos clave**

**Pregunta** ¿Cómo se asocia la presencia de síntomas con los niveles de ARN del SARS-CoV-2 en niños frente a adultos en la comunidad?

**Hallazgos** En este estudio transversal de 555 niños y adultos con SARS-CoV-2 confirmado por PCR, los individuos sintomáticos tenían mayores niveles de ARN de SARS-CoV-2 (como lo indican los valores de umbral de ciclo medio más bajos) en comparación con individuos asintomáticos. No se encontraron diferencias significativas en los niveles de ARN entre los niños y adultos asintomáticos, o entre los niños y adultos sintomáticos.

**Significado** Independientemente de la edad, en este estudio comunitario, los niveles de ARN del SARS-CoV-2 fueron más altos en los individuos sintomáticos.

La pandemia del COVID-19, causada por el SARS-CoV-2, ha resultado en morbilidad y mortalidad sustanciales en todo el mundo. Las intervenciones tempranas de salud pública, incluido el cierre de escuelas, se implementaron para prevenir la propagación del SARS-CoV-2. Sin embargo, el papel de los niños en la transmisión del SARS-CoV-2 en la comunidad sigue siendo poco conocido, ya que la mayoría los niños con infección por SARS-CoV-2 son asintomáticos<sup>1</sup> o experimentan una enfermedad leve.<sup>2,3</sup> Ha habido pocos estudios de casos pediátricos de COVID-19, por lo que existen datos limitados sobre el papel de los niños en la transmisión de COVID-19.<sup>4</sup>

Un posible impulsor de la transmisibilidad del SARS-CoV-2 es la carga viral del tracto respiratorio, aproximada por la cuantificación de los niveles de ARN viral, a través de valores de los umbrales de ciclo (Ct) de la RT-PCR. Los estudios han demostrado una fuerte asociación entre los valores más bajos de Ct (niveles más altos de ARN), con el aislamiento exitoso del SARS-CoV-2 en los cultivos virales.<sup>5-7</sup> Los primeros informes de casos mostraron que los individuos asintomáticos tenían niveles de ARN del SARS-CoV-2 comparables con los de los individuos sintomáticos,<sup>8-10</sup> y esta observación ha sido apoyada por un creciente cuerpo de evidencia de estudios comunitarios más grandes, en poblaciones predominantemente adultas.<sup>11-14</sup> Los estudios que examinaron los niveles de ARN del SARS-CoV-2 en niños, generalmente involucraron pequeños tamaños de muestra, y se basaron en muestras asociadas con la presentación en instalaciones de atención médica, o basados en el seguimiento de contactos comunitarios, han mostrado resultados conflictivos,<sup>15-18</sup> y la comparación de los datos pediátricos con los datos sobre adultos ha sido limitada.<sup>19</sup>

En este estudio, utilizando los datos de una nueva plataforma de vigilancia de virus respiratorios de todo el condado, describimos la asociación entre los valores de Ct del SARS-CoV-2 y los síntomas en los niños SARS-CoV-2 positivos, en el condado de King, Washington. También comparamos estos hallazgos entre los niños, con los de los adultos con infección por SARS-CoV-2.

## Métodos

---

### Plataforma de estudio y entorno

Este es un análisis poblacional transversal de los datos recopilados como parte de la Red de Evaluación del Coronavirus de Seattle (SCAN, Seattle Coronavirus Assessment Network). SCAN se lanzó el 23 de marzo del 2020 para evaluar la viabilidad de realizar pruebas a individuos con y sin enfermedad similar al COVID-19, a través de hisopados nasales recolectados en el propio hogar, sin supervisión, para la detección del SARS-CoV-2 y otros patógenos de las vías respiratorias.<sup>20</sup> La red se estableció originalmente en noviembre 2018 como el Seattle Flu Study (SFS),<sup>21</sup> que se centró en la transmisión comunitaria de influenza y otros virus de las vías respiratorias. SCAN se limitó a los residentes del condado de King, Washington. Dividimos el condado en 16 grupos, definidos aproximadamente por las 16 áreas de microdatos de uso público definidas por la Oficina del Censo de Estados Unidos. La proporción de individuos en relación con la población del condado en cada grupo dictaba la proporción de kits de prueba diarios asignados a cada área de datos de uso público. Individuos de todas las edades, ya sea que tuvieran algún síntoma de COVID-19, o no, eran elegibles para inscribirse en el sitio web del estudio.<sup>20</sup> El sitio web y los materiales de estudio se tradujeron en 11 idiomas distintos al inglés y se disponía de servicios de traducción.

Este estudio fue aprobado por la Junta de Revisión Institucional de la Universidad de Washington. Este estudio siguió las recomendaciones de STROBE. Todos los pacientes inscritos en línea proporcionaron su consentimiento informado por escrito.

### Recolección de datos y muestras

Después de firmar un formulario de consentimiento electrónico, todos los participantes, padres o tutores de los participantes menores de 18 años, completaron un cuestionario electrónico para recopilar los datos sociodemográficos y las características clínicas,

exposiciones y comportamientos relacionados con la salud. La raza y la etnia fueron informados por los mismos participantes usando las categorías proporcionadas de grupo racial y étnico.<sup>22</sup> Se recopilaron los datos de raza y etnia para examinar disparidades entre los grupos raciales / étnicos en de los participantes del estudio, así como en los resultados, como la positividad del SARS-CoV-2.

Los datos del estudio se recopilaron y gestionaron mediante el sistema de captura de datos electrónicos REDCap., versión 10.9.2 (Universidad de Vanderbilt), alojado en la Universidad de Washington.<sup>23,24</sup> Dentro de 24 horas de la inscripción, se entregaron kits de recolección de muestras utilizando un servicio de mensajería privado para la recepción en domicilio, sin contacto en el participante. Las muestras fueron recolectadas por los participantes, de 13 años o más, a través de hisopado del cornete medio (MTB) sin supervisión, o por hisopados nasales anteriores (AN).<sup>25</sup> Los padres o tutores realizaron la recolección de los hisopados para los niños menores de 13 años. Las instrucciones para la recolección se incluyeron con el kit de hisopados (**Figura electrónica 1** en el Suplemento) y estaban disponibles en el estudio.<sup>26,27</sup> Las muestras de hisopados se devolvieron al laboratorio dentro de las 48 horas a través de mensajería privada.

Este estudio incluyó a participantes que se inscribieron en SCAN del 23 de marzo al 9 de noviembre de 2020, y que recogieron una muestra de hisopado nasal que dio positivo para SARS-CoV-2 por RT-PCR. Las muestras repetidas de los individuos fueron excluidas del análisis. Los niños se definieron como todos aquellos participantes menores de 18 años. Por privacidad, todos los adultos mayores de 85 años fueron clasificados como de 85 años. Los participantes sintomáticos fueron aquellos que informaron al menos 1 síntoma (es decir, congestión o secreción nasal, fiebre, dolor de cabeza, tos, fatiga, dolor de garganta, dolores musculares o corporales, escalofríos, sudores, pérdida del olfato o del gusto, diarrea, dolor de ojos, náuseas o vómitos, dificultad para respirar, dolor o secreción de oído o sarpullido) dentro de los 7 días previos a la inscripción al estudio. Los participantes asintomáticos fueron aquellos que no reportaron síntomas en este marco de tiempo. Según las recomendaciones del CDC de Estados Unidos, en el momento del estudio, el contacto cercano se definió como un encuentro en las últimas 2 semanas, en las que el individuo pasó durante por lo menos 10 minutos, a menos de 6 pies de una persona que dio positivo para el SARS-CoV-2.

### Análisis de laboratorio

Del 23 de marzo al 23 de julio del 2020, se devolvieron hisopados de cornete nasal medio (Copan) en tubos de 3 ml de medios de transporte universales de BD (Becton, Dickinson and Company) o medios de transporte viral (Brainbits) a temperatura ambiente, y en alícuotas, almacenados a 4 ° C, antes de la prueba. Después del 23 de julio de 2020, los hisopados nasales (US Cotton # 3) fueron utilizados por los participantes y devueltos en tubos de transporte al vacío. Los hisopos de AN se rehidrataron y eluyeron en 1 mL de solución salina tamponada con fosfato o tampón de Tris-EDTA. Todas las muestras se procesaron, incluida la rehidratación, dentro de las 48 horas de recogidas. Los estudios de estabilidad han demostrado valores de Ct de SARS-CoV-2 a 4 ° C y 40 ° C, tanto para los hisopados nasales como para los hisopados del cornete medio, hasta 3 días<sup>28</sup> y 9 días,<sup>21</sup> respectivamente. Las pruebas de laboratorio se realizaron en el Brotman Baty Institute for Precision Medicine, y en Northwest Genomics Center, ambos en Seattle, Washington. Fueron extraídos los ácidos nucleicos totales (antes del 18 de octubre de 2020, MagNA Pure 96, Roche; a partir del 18 de octubre de 2020, KingFisher, Thermo Fisher) y testeados para la presencia de SARS-CoV-2 y el

marcador humano ribonucleasa P (RNasa P) usando una prueba de laboratorio mejorada que cumple con las enmiendas.

Los valores de Ct de la RNasa P se utilizaron como control de extracción y recolección de las muestras. La prueba desarrollada en el laboratorio consistió en 2 ensayos multiplexados únicos, ejecutados por duplicado, para un total de 4 reacciones de RT-PCR; cada reacción multiplex incluía un blanco para el SARS-CoV-2 y RNasa P. Un ensayo se centró en Orf1b con FAM fluor (ensayo Life Technologies 4332079 #APGZJKF) y fue multiplexado con una sonda de RNasa P configurada con VIC o HEX fluor (Life Technologies A30064 o Integrated DNA Technologies) en un QuantStudio 6 (Applied Biosystems), y el otro dirigido al gen S (ensayo Life Technologies 4332079 # APXGVC4) y también se multiplexó con un ensayo de RNase P-VIC o RNase P-HEX. Las curvas estándar demostraron una asociación lineal con valores medios de Ct y el logaritmo de los números de copias de ARN del SARS-CoV-2 para cada juego de primers, y de cada método de recolección (MTB, hisopado nasal medio, vs AN, aspirado nasal anterior) (**Figura electrónica 2** en el Suplemento). Se tuvieron que detectar al menos 3 réplicas de RNase P para obtener un resultado de prueba válido. Para que un resultado sea positivo, se requirió que 3 o más blancos del SARS-CoV-2, con un valor de un Ct de menos de 40, sean detectados. La mayoría de las muestras también se analizaron para la presencia de 24 patógenos respiratorios por TaqMan RT-PCR en la plataforma OpenArray (Thermo Fisher).

### Análisis estadístico

Los valores medios de Ct del SARS-CoV-2 se obtuvieron utilizando los valores de 2 Ct para el primer del gen Orf1b. Los resultados no se vieron afectados por el primer utilizado (**Figura electrónica 3** en el Suplemento) pero excluimos del análisis al gen S, debido a una mejor sensibilidad y reproducibilidad de Orf1b.

El análisis por los valores de RNasa P Ct no mostró evidencia de confusión por edad o estado de los síntomas (**Figura electrónica 4** en el Suplemento). Generamos estadísticas descriptivas para todas las variables. Se informaron las proporciones de datos faltantes. Los análisis de los datos se realizaron utilizando R versión 4.0.5 (The R Foundation).

Se determinaron comparaciones estadísticas entre los grupos mediante pruebas de  $\chi^2$ , prueba t de Welch y de regresión lineal múltiple. Se utilizaron pruebas a dos colas para todas las comparaciones, y la significancia estadística se definió como una  $p < 0,05$ . Se utilizaron hisopados nasales anteriores en última parte del estudio cuando las tasas de positividad en los niños, muchos de los cuales estaban asintomáticos, aumentaron. Por tanto, dado que el tipo de hisopado es un factor de confusión de la asociación entre la edad y los niveles de ARN del SARS-CoV-2, utilizamos regresión lineal múltiple para ajustar los valores de Ct individuales al tipo de hisopado promedio en el estudio. Esto aseguró que nuestras cifras mostraran una comparación de edades y estado de los síntomas, mientras que preservamos el valor Ct medio en toda la muestra. Aunque se utilizaron 2 plataformas diferentes de extracción de ácidos nucleicos, múltiples análisis de regresión lineal mostraron que la plataforma de extracción utilizada no tuvo asociaciones estadísticas o clínicas significativas en nuestros resultados.

### Resultados

---

Desde el 23 de marzo al 9 de noviembre de 2020, 37.067 muestras fueron testeadas para SARS-CoV-2 a través de SCAN. En total, 673 muestras (1,8%) tuvieron resultados positivos (493 de 31.664 [1,6%] de las muestras de adultos, y 180 de 5356 [3,4%] de las muestras de niños; 47 muestras positivas no tenían datos de edad.

De estas muestras positivas, 180 muestras (26,7%) eran de niños menores de 18 años, y 493 (73,3%) eran de adultos. Excluimos 118 muestras: 42 que representaban pruebas positivas repetidas en SCAN y 76 por falta de información clínica.

De los 555 participantes con resultados positivos para el SARS-CoV-2, 123 (22,2%) eran niños y 432 (77,8%) eran adultos (**Tabla 1**), con edades comprendidas entre los 73 días y los 85 años. La media (DE) de la edad fue 33,7 (20,1) años: 7,5 (5,3) años para los niños y 41,2 (16,0) años para los adultos.

Entre los 123 niños positivos para SARS-CoV-2 en este estudio, 50 (40,7%) eran menores de 5 años, 45 (36,6%) tenían entre 5 y 11 años, y 28 (22,8%) tenían de 12 a 17 años. Del total de muestras positivas, 320 (57,7%) eran mujeres.

De los 123 niños positivos para SARS-CoV-2, 64 (52,0%) eran mujeres, 55 (44,7%) eran blancas y 30 (24,4%) eran hispanas o latinas. Las condiciones subyacentes más comunes entre los niños positivos al SARS-CoV-2, incluyeron alergias estacionales (9 [7,3%]) y asma (5 [4,1%]), pero la mayoría de los niños no informaron condiciones médicas subyacentes previas (106 [86,2%]).

En comparación con el tamaño promedio de un hogar del Condado de King, de 2,4 personas, 30 personas de todas las edades con resultados positivos para SARS-CoV-2 informaron tamaños de hogares promedio (DE) más grandes (3,8 [1,6]). La mayoría de los niños (91 [74,0%]) residían en hogares de 4 o más convivientes.

La mayoría de los niños (98 [79,7%]) tenían al menos 1 contacto estrecho con SARS-CoV-2 positivo, y la mayoría de los contactos (84 [68,3%]) fueron en el mismo hogar. En contraste, solo 179 de 432 adultos SARS-CoV-2 positivos (41,4%) informaron algún contacto estrecho positivo conocido.

Menos niños fueron sintomáticos en comparación con los adultos (76 de 123 niños [61,8%] frente a 401 de 432 adultos [92,8%];  $P < 0,001$ ) (**tabla 2**).

Cuando se informaron síntomas, los niños reportaron menos síntomas, en comparación con adultos (media [DE], 1,6 [2,0] versus 4,5 [3,1]) (**Figura 1**). Los niños sintomáticos informaron una media (DE) de 3,8 (3,8) días de síntomas en comparación con 4,9 (4,1) días en los adultos sintomáticos.

Los signos o síntomas más comunes reportados en niños fueron secreción o congestión nasal, fiebre, dolor de cabeza y tos, mientras que los adultos informaron con mayor frecuencia dolor de cabeza, tos y astenia (**Figura electrónica 5** del Suplemento).

Los niños asintomáticos eran más jóvenes que los niños sintomáticos (edad media [DE], 6,2 [4,5] años en comparación con 8,3 [5,7] años;  $P < 0,001$ ). Aunque hubo diferencias en el porcentaje sintomáticos y en los síntomas informados entre niños menores de 5 años y niños de 5 a 17 años, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. No se informaron comorbilidades en los niños asintomáticos.

Una mayor proporción de niños asintomáticos, respecto a los niños sintomáticos informaron algún contacto con una persona SARS-CoV-2 positiva (41 de 47 [87,2%] versus 57 de 76 [75,0%]), la mayoría de los cuales eran contactos domésticos (36 de 47 [76,6%] frente a 48 de 76 [63,2%]).

De los 555 hisopados positivos para SARS-CoV-2, 487 fueron analizados para 24 patógenos respiratorios por RT-PCR. Solo 3 de 108 niños (2,8%) examinados para otros patógenos

respiratorios, tenían otro virus detectado por RT-PCR. Se detectó rinovirus en 2 niños y adenovirus en 1 niño. Diez de 379 adultos (2.6%) evaluados para patógenos respiratorios por RT-PCR tenían otro virus identificado, con rinovirus detectado predominantemente (7 de 10); adenovirus (1 de 10), enterovirus (1 de 10) y virus de la influenza (1 de 10), que también se detectaron.

Los hisopados nasales medios fueron utilizados por 176 participantes (18 niños y 158 adultos) y 379 participantes (105 niños y 274 adultos). La regresión lineal múltiple, de la media del valor Ct del SARS-CoV-2, por grupo de edad, y tipo de hisopado, mostró que los hisopados de nasales medios se asociaron con una Ct media superior en 4,0 puntos al valor comparado con hisopados de nasal anterior ( $P < 0,001$ ) (**Figura electrónica 6** en el Suplemento).

Los valores medios de Ct de SARS-CoV-2 entre niños y adultos no fueron significativamente diferentes (estimación ajustada por diferencia en valores medios de Ct, 0,3; IC del 95%, -1,1 a 1,6;  $P = .67$ ) después del ajuste para el tipo de hisopado (**Figura 2**).

Los análisis de subgrupos mostraron que los individuos sintomáticos tenían valores Ct consistentemente más bajos que los individuos asintomáticos, independientemente de la edad, después de ajustar por el tipo de hisopado (estimación ajustada para niños, -3,0; 95% IC, -5,5 a -0,6;  $p = 0,02$ ; estimación ajustada para adultos, -2,9; 95% CI, -5,2 a -0,6;  $P = 0,01$ ) (**Tabla electrónica** en el Suplemento).

La diferencia en el valor medio de Ct entre niños sintomáticos y adultos no fue significativo (estimado ajustado, -0,7; IC del 95%, -2,2 a 0,9;  $P = 0,41$ ).

Entre 399 individuos sintomáticos que informaron una fecha de inicio de los síntomas, la diferencia en los valores medios de Ct entre los niños y los adultos sintomáticos permaneció no significativa, después de ajustar por tipo de hisopado y por el número de días entre el inicio de los síntomas y la recolección de la muestra (estimación ajustada, 0,5; IC del 95%, -1,0 a 2,0;  $p = 0,50$ ).

La diferencia en el valor medio de Ct entre niños y los adultos asintomáticos tampoco fue significativa (estimación ajustada, -0,6; IC del 95%, -4,0 a 2,8;  $P = 0,74$ ). No se encontró evidencia de interacción entre edad y el estado de los síntomas. Los valores medios de Ct de SARS-CoV-2 (como variable continua) no variaron significativamente a lo largo de la edad, incluso cuando se ajusta al tipo de hisopado (**Figura 3**).

Hubo una asociación no significativa de valores de Ct medio más bajos con un aumento en el número de síntomas informados (**Figura electrónica 7** en el Suplemento).

Un tiempo mayor desde la aparición de los síntomas, hasta la fecha de la recolección de los hisopados, se asoció con valores de Ct más altos. No hubo una diferencia significativa entre los niños y adultos en esta asociación (**Figura electrónica 8** en el Suplemento).

**Table 1. Demographic Characteristics of SARS-CoV-2-Positive Children and Adults in Seattle Coronavirus Assessment Network (SCAN) From March 23 to November 9, 2020**

Characteristic	No. (%)		
	Total sample	Children	Adults
Total, No.	555	123	432
<b>Sex</b>			
Female	320 (57.7)	64 (52.0)	256 (59.3)
Male	235 (42.2)	59 (48.0)	176 (40.7)
<b>Race/ethnicity<sup>a</sup></b>			
American Indian or Alaskan Native	1 (0.2)	0	1 (0.2)
Asian	75 (13.5)	13 (10.6)	62 (14.4)
Black or African American	35 (6.3)	10 (8.1)	25 (5.8)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	11 (2.0)	2 (1.6)	9 (2.1)
White	283 (51.0)	55 (44.7)	228 (52.8)
Other <sup>b</sup>	76 (13.7)	17 (13.8)	59 (13.7)
Multiple races	42 (7.6)	19 (15.4)	23 (5.3)
Not reported	32 (5.8)	7 (5.7)	25 (5.8)
<b>Hispanic or Latino ethnicity</b>			
Yes	118 (21.3)	30 (24.4)	88 (20.4)
No	414 (74.6)	89 (72.4)	325 (75.2)
Not reported	23 (4.1)	4 (3.3)	19 (4.4)
<b>Age, y</b>			
0-4	50 (9.0)	50 (40.7)	NA
5-11	45 (8.1)	45 (36.6)	NA
12-17	28 (5.0)	28 (22.8)	NA
18-49	305 (55.0)	NA	305 (70.6)
50-64	93 (16.7)	NA	93 (21.5)
65-85 <sup>c</sup>	34 (6.1)	NA	34 (7.9)
Mean (SD)	33.7 (20.1)	7.5 (5.3)	41.2 (16)
<b>Comorbidity</b>			
None	394 (71.0)	106 (86.2)	288 (66.7)
Allergy	77 (13.8)	9 (7.3)	68 (15.7)
Asthma	41 (7.4)	5 (4.1)	36 (8.3)
Cardiovascular disease	9 (1.6)	0	9 (2.1)
Cancer	2 (0.4)	0	2 (0.5)
Chronic lung disease, not asthma	3 (0.5)	0	3 (0.7)
Diabetes	24 (4.3)	0	24 (5.6)
Hypertension	42 (7.5)	1 (0.8)	41 (9.5)
Unknown/not reported	16 (2.9)	2 (1.6)	14 (3.2)
<b>Household size (including participant)</b>			
1	36 (6.5)	0	33 (7.6)
2	116 (20.9)	21 (17.1)	95 (22.0)
3	83 (15.0)	11 (8.9)	72 (16.7)
4	123 (22.0)	38 (30.9)	88 (20.4)
5	95 (17.1)	30 (24.4)	65 (15.0)
≥6 <sup>d</sup>	102 (18.4)	23 (18.7)	79 (18.3)
Mean (SD)	3.8 (1.6)	4.1 (1.4)	3.7 (1.6)
<b>SARS-CoV-2-positive close contacts<sup>e</sup></b>			
None	69 (12.4)	10 (8.1)	59 (13.7)
Any positive contact	277 (49.9)	98 (79.7)	179 (41.4)
Household	225 (40.5)	84 (68.3)	141 (32.6)
Friend	45 (8.1)	14 (11.4)	31 (7.2)
Coworker	16 (2.9)	0	16 (3.7)
Unsure/not reported	209 (37.7)	15 (12.2)	194 (44.9)

Abbreviation: NA, not applicable.

<sup>a</sup> Race/ethnicity categories were treated as mutually exclusive groups; multiple races was defined as 2 or more of the above groups.

<sup>b</sup> This included unlisted races not specified by participant.

<sup>c</sup> For privacy, all adults older than 85 years were classified as aged 85 years.

<sup>d</sup> For the purpose of analysis, we assumed a household size of 6 for individuals who reported 6 or more household members.

<sup>e</sup> Close contact was defined as an encounter in the past 2 weeks in which the individual spent at least 10 minutes within 6 feet of a person who tested positive for SARS-CoV-2.

**Table 2. Reported Signs and Symptoms and Duration in SARS-CoV-2-Positive Children and Adults at Enrollment**

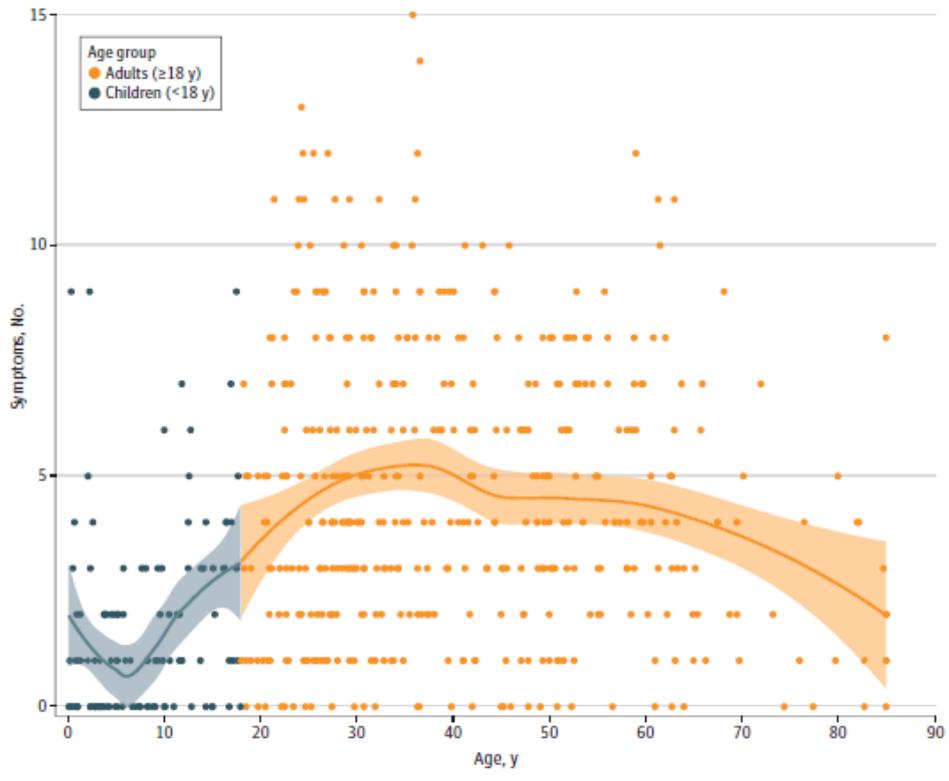
Sign or symptom <sup>a</sup>	No (%)			P value	
	Children Aged ≤4 y (n = 50)	Children Aged 5-17 y (n = 73)	Adults (n = 432)	Children aged ≤4 y vs children aged 5-17 y	All children vs adults
No symptoms	23 (46.0)	24 (32.9)	31 (7.2)		
Any symptom	27 (54.0)	49 (67.1)	401 (92.8)	.20	<.001
Runny or stuffy nose	14 (28.0)	22 (30.1)	192 (47.9)	.97	.004
Fever	11 (22.0)	15 (20.5)	161 (40.1)	>.99	.001
Headache	5 (10.0)	19 (26.0)	247 (57.2)	.05	<.001
Cough	12 (24.0)	12 (16.4)	235 (58.6)	.42	<.001
Fatigue	5 (10.0)	14 (19.2)	213 (53.1)	.26	<.001
Sore throat	4 (8.0)	14 (19.2)	169 (42.1)	.14	<.001
Muscle or body aches	3 (6.0)	10 (13.7)	197 (49.1)	.29	<.001
Chills	2 (4.0)	8 (11.0)	130 (32.4)	.29	<.001
Sweats	2 (4.0)	4 (5.5)	96 (23.9)	>.99	<.001
Loss of smell or taste	0	6 (8.2)	81 (20.2)	.10	<.001
Diarrhea	4 (8.0)	2 (2.7)	70 (17.5)	.37	.002
Eye pain	2 (4.0)	3 (4.1)	46 (11.5)	>.99	.04
Nausea or vomiting	0	4 (5.5)	49 (12.2)	.24	.01
Trouble breathing	1 (2.0)	0	47 (11.7)	.85	<.001
Ear pain or discharge	0	1 (1.4)	23 (5.7)	>.99	.06
Rash	0	0	3 (7.5)	NA	.80
No. of symptoms, mean (SD)	1.3 (2.0)	1.8 (2.0)	4.5 (3.1)	.15	<.001
Symptom duration, mean (SD), d <sup>b</sup>	4.1 (5.3)	3.6 (2.6)	4.9 (4.1)	.28	.03

Abbreviation: NA, not applicable.

<sup>a</sup> Signs and symptoms reported at enrollment.

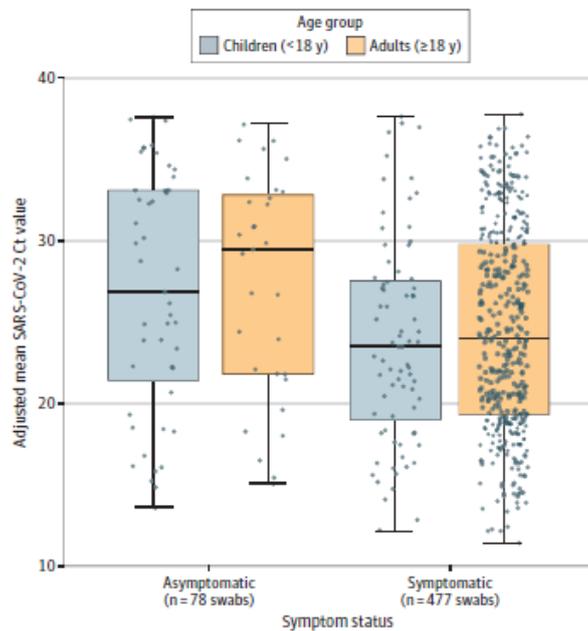
<sup>b</sup> Number of days between participant-reported date of symptom onset and swab collection date. Symptom duration was limited to 10 or fewer days. Date of symptom onset was not reported by 392 participants (327 adults and 65 children).

**Figure 1. Number of COVID-19 Signs and Symptoms Reported by Participants at Enrollment by Age**



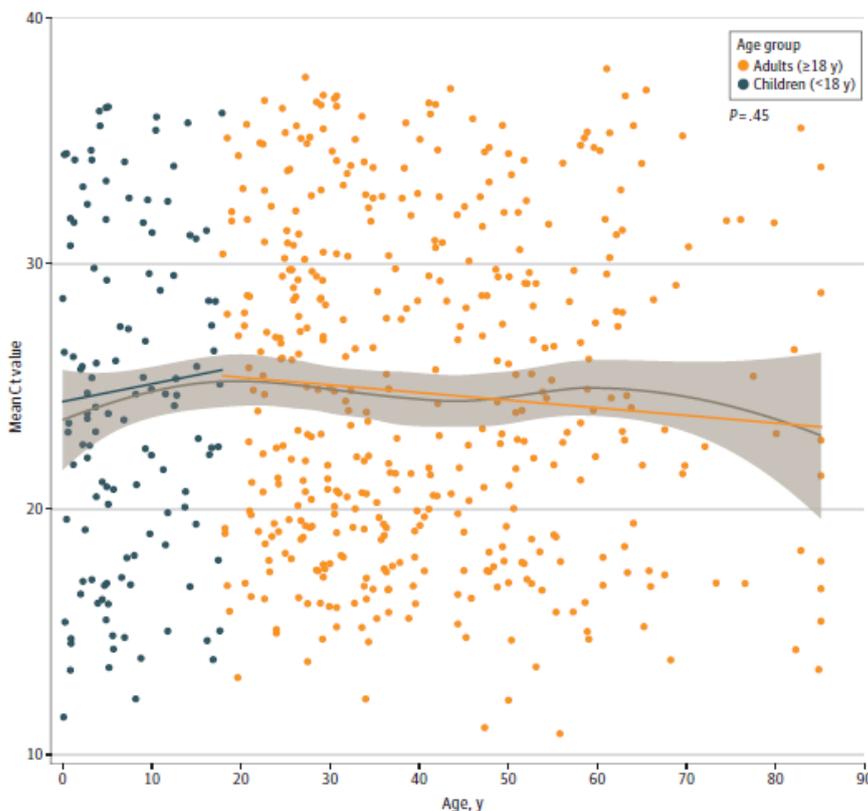
The total number of signs and symptoms at enrollment are shown by age group with individual locally estimated scatterplot smoothing regression lines plotted for each age group. Data points represent SARS-CoV-2-positive individuals. Shaded areas represent 95% CIs.

Figure 2. Adjusted Mean SARS-CoV-2 Orf1b Cycle Threshold (Ct) Values by Age Group, Grouped by Symptom Status



Boxes range from the first to third quartiles. Midlines represent median values. Error bars represent the minimum and maximum values. Individual points represent SARS-CoV-2-positive individuals. There were 47 asymptomatic children, 31 asymptomatic adults, 76 symptomatic children, and 401 symptomatic adults. Ct values are adjusted for swab type.

Figure 3. Mean SARS-CoV-2 Orf1b Cycle Threshold (Ct) Values by Age



The scatterplot depicts Ct values adjusted by swab type. The gray line represents the locally estimated scatterplot smoothing curve using unadjusted Ct values. Linear regression lines per age group (orange indicates adults; blue indicates children) are adjusted by swab type. Data points represent SARS-CoV-2-positive individuals. Shaded areas represent 95% CIs.

## Discusión

---

Este estudio comunitario de todo el condado sobre la infección por SARS-CoV-2 en el condado de King, Washington, mostró que los individuos sintomáticos tenían valores de Ct más bajos que los que estaban asintomáticos.

Los valores de Ct no difirieron significativamente entre los niños asintomáticos versus a adultos asintomáticos, o en niños sintomáticos versus adultos sintomáticos.

Este estudio fue único en que llevaron una vigilancia comunitaria impulsada por los participantes, instituido en una gran área metropolitana, utilizando métodos sin participación directa, contactados y dirigidos a personas que no buscaban activamente atención médica o seguimiento.

En general, los niños con infección documentada por SARS-CoV-2 en nuestro estudio fueron más jóvenes, con un 40% menores de 5 años, que en otros estudios comunitarios.<sup>17-19</sup> La variedad de los signos y síntomas fueron reportados por los niños con SARS-CoV-2-positivo o por sus cuidadores, con secreción nasal documentada casi en la mitad de los niños, seguidos de fiebre, dolor de cabeza y tos.

El predominio de la rinorrea contrasta con otros estudios, que han mostrado que la fiebre y la tos son los síntomas más comunes.<sup>17,31,32</sup> La variación en los síntomas y la falta de un valor predictivo de los síntomas específicos se ha sugerido como la razón de la falla de las estrategias de testeo basadas en síntomas para búsqueda de COVID-19 en niños.

Este estudio no fue diseñado para medir la prevalencia de infección asintomática por SARS-CoV-2. La alta proporción de infección asintomática que observamos en los niños está en el límite de los rangos asintomáticos de 40% a 45% estimado en otros estudios.<sup>34,35</sup> La alta proporción de infección asintomática que observamos en los niños podría atribuirse a la inscripción de los niños que entren en el estudio por los intereses de los adultos con síntomas. La verdadera frecuencia de la infección asintomática por SARS-CoV-2 podría estar cerca del 16% al 22%, supuestamente por otros estudios pediátricos.<sup>16,32,35,36</sup>

Porque solo evaluamos los síntomas en un momento antes de la colección de las muestras, es posible que se hayan clasificado incorrectamente algunos participantes presintomáticos (que era esperable que tuvieran valores bajos de Ct), como asintomáticos. A pesar de esto, fuimos capaces de mostrar una diferencia significativa en los valores de Ct entre los grupos sintomáticos y asintomáticos. Nuestros hallazgos de mayores valores de Ct del SARS-CoV-2 en niños asintomáticos corroborar resultados de un pequeño estudio, de niños positivos para SARS-CoV-2 asintomáticos y levemente sintomáticos en Corea del Sur,<sup>16</sup> y de un estudio más grande de niños asintomáticos y sintomáticos con SARS-CoV-2 positivo de 9 programas de pruebas hospitalarias pediátricas en Estados Unidos.<sup>15</sup> Dos grandes estudios comunitarios encontraron valores similares valores de Ct de SARS-CoV-2 en niños sintomáticos y asintomáticos.<sup>17,18</sup> En los estudios, los niños fueron evaluados como parte del rastreo de contactos, y tanto los niños asintomáticos como los sintomáticos puede haber tenido valores de Ct igualmente bajos debido a exposiciones recientes a individuos infectados.

En contraste a los ensayos anteriores que sugirieron que los niños sintomáticos podrían tener menos valores de Ct que los adultos sintomáticos,<sup>37,38</sup> no encontramos una diferencia en los valores de Ct del SARS-CoV-2 entre los niños y los adultos sintomáticos que buscaron atención médica, que probablemente involucraron a niños más gravemente enfermos que podrían

haber tenido mayores niveles de ARN de SARS-CoV-2, correspondientes a valores de Ct más bajos. Tanto para los individuos con síntomas como para los sin síntomas, los valores de Ct del SARS-CoV-2 no variaron según la edad cuando se comparan como variables continuas o categóricas (es decir, niños y adultos), corroborando estudios que examinaron las cargas y la edad.<sup>1,19,39,40</sup> Sin embargo, la comparación los valores de Ct del SARS-CoV-2 entre niños y adultos dependen de la proporción de individuos sintomáticos versus asintomáticos en cada grupo, y puede diferir en otros entornos.

Los mecanismos de cómo los niveles de ARN de SARS-CoV-2 pueden influir en la transmisión aún no se ha delimitado completamente. Un gran estudio de cohorte retrospectivo sugirió que era más probable que los niños y adolescentes transmitan el SARS-CoV-2 en los hogares.<sup>41</sup>

En contraste, múltiples estudios de infecciones en el hogar han sugerido que los niños no son los principales impulsores de la transmisión del SARS-CoV-2.<sup>18,42-44</sup> Podría ser que la ausencia de síntomas esté asociada con la disminución de la transmisión viral; los estudios han encontrado menores riesgos relativos de transmisión del SARS-CoV-2 de miembros del hogar infectados asintomáticos<sup>35,41,45</sup> y contactos cercanos.<sup>46</sup>

Otra explicación es que los individuos infectados asintomáticos tienen niveles más bajos de SARS-CoV-2 transmisible, debido a su idoneidad para eliminar rápidamente el virus.<sup>47,48</sup> En lo que respecta a la adquisición de la enfermedad, la mayoría de los estudios de transmisión sugieren que los niños pueden ser menos susceptibles a la infección por SARS-CoV-2.<sup>41,44,45,49</sup> En contraste, un estudio de seroprevalencia en el hogar sugiere que los niños están en igual riesgo que los adultos de infección por SARS-CoV-2.<sup>50,51</sup>

Es posible que los métodos de rastreo no estén detectando las infecciones asintomáticas, o las infecciones asociadas con breves ventanas de detección viral. Los estudios de transmisión se han centrado en la transmisión en los hogares. e incluso esos estudios podrían haber sido confundidos por los cierres en escuelas y guarderías, que impiden la evaluación de la transmisión dentro de la escuela o la guardería. En el condado de King, en la Washington, las escuelas públicas estaban cerradas al aprendizaje presencial durante el período del estudio. Esto puede haber disminuido el número de niños positivos para el SARS-CoV-2 y nuestros datos pueden ser reflejos de las infecciones secundarias SARS-CoV-2 transmitidas principalmente por los miembros adultos del hogar. Como resultado, los estudios completados hasta ahora podrían no haber identificado completamente los riesgos potenciales de la transmisión por los niños. Para confirmar si hay factores dependientes de la edad asociados con la transmisibilidad del SARS-CoV-2, se necesitan más estudios epidemiológicos.

## Limitaciones

Nuestro estudio tuvo limitaciones. Primero, la inscripción en el estudio se basó que los individuos soliciten por sí mismos kits de recolección para el hogar. Los individuos necesitaban estar familiarizado con el estudio y haber tenido acceso a un dispositivo con capacidades de Internet. Por lo tanto, mientras nuestro estudio estaba orientado para tomar muestras de varias categorías demográficas (por ejemplo, edad, raza / etnia, residencia e ingresos del hogar), nuestros hallazgos del estudio podrían no ser representativos de la población del condado, o ser completamente generalizado a otros condados de Estados Unidos. Segundo, la información demográfica relacionada con la enfermedad fue autoinformada, y por lo tanto sujeto a sesgo de respuesta. Aunque el estudio aceptó a individuos asintomáticos y sintomáticos, el autoinforme de los síntomas podría haber estado sesgado por la percepción de los síntomas. Tercero, la duración exacta de los síntomas antes de la obtención de los

hisopados fue autoinformada y no fue verificado independientemente. Cuarto, el número de niños inscritos aumentó en la última parte del estudio, cuando cambiamos a usar el hisopado nasal anterior debido a interrupciones en la cadena de suministros. Dado que tenía un mayor rendimiento de ARN viral, en comparación con el hisopado nasal medio, probablemente debido al aumento de la comodidad y la facilidad de la toma de muestra, ajustamos para los diferentes tipos de hisopados en nuestro análisis. Quinto, este estudio se basó en los valores de Ct de RT-PCR semicuantitativos como sustitutos de los niveles de ARN viral; se necesitan estudios que utilicen RT-PCR cuantitativas para medir directamente los niveles de ARN viral. En sexto lugar, el diseño transversal de este estudio, además de breves retrasos entre los síntomas reportados y la toma de los hisopados, podría haber alterado la clasificación de los individuos como asintomáticos y presintomáticos en el momento de la toma de muestra. Las características, incluidos los valores de Ct, podrían diferir entre estos 2 grupos.

## Conclusiones

---

En este estudio transversal basado en la comunidad, los niveles de ARN de SARS-CoV-2, según lo determinado por los Ct de la RT-PCR, fueron significativamente mayores en los individuos sintomáticos, que en los asintomáticos.

No hubo diferencias significativas en los niveles de ARN en los niños asintomáticos frente a los adultos asintomáticos o en los niños sintomáticos frente a los adultos sintomáticos.

Se necesita más investigaciones para comprender el papel de los niveles de ARN del SARS-CoV-2 en la transmisión entre los niños y los adultos.

## Referencias

---

1. He J, Guo Y, Mao R, Zhang J. Proportion of asymptomatic coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2021;93(2):820-830. doi:[10.1002/jmv.26326](https://doi.org/10.1002/jmv.26326)
2. 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](https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702)
3. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr*. 2020;109(6):1088-1095. doi:[10.1111/apa.15270](https://doi.org/10.1111/apa.15270)
4. Shane AL, Sato AI, Kao C, et al. A pediatric infectious diseases perspective of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020;9(5):596-608. doi:[10.1093/jpids/piaa099](https://doi.org/10.1093/jpids/piaa099)
5. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020;581(7809):465-469. doi:[10.1038/s41586-020-2196-x](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x)
6. Bullard J, Dust K, Funk D, et al. Predicting infectious severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 from diagnostic samples. *Clin Infect Dis*. 2020;71(10):2663-2666. doi:[10.1093/cid/ciaa638](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa638)
7. L'Huillier AG, Torriani G, Pigny F, Kaiser L, Eckerle I. Culture-competent SARS-CoV-2 in nasopharynx of symptomatic neonates, children, and adolescents. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(10):2494-2497. doi:[10.3201/eid2610.202403](https://doi.org/10.3201/eid2610.202403)

8. Singanayagam A, Patel M, Charlett A, et al. Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(32). doi:[10.2807/1560-7917.ES.2020.25.32.2001483](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.32.2001483)
9. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, et al; Public Health–Seattle and King County and CDC COVID-19 Investigation Team. Presymptomatic SARS-CoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility. *N Engl J Med.* 2020;382(22):2081-2090. doi:[10.1056/NEJMoa2008457](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2008457)
10. Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med.* 2020;382(12):1177-1179. doi:[10.1056/NEJMc2001737](https://doi.org/10.1056/NEJMc2001737)
11. Lavezzo E, Franchin E, Ciavarella C, et al; Imperial College COVID-19 Response Team; Imperial College COVID-19 Response Team. Suppression of a SARS-CoV-2 outbreak in the Italian municipality of Vo'. *Nature.* 2020;584(7821):425-429. doi:[10.1038/s41586-020-2488-1](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2488-1)
12. Lee S, Kim T, Lee E, et al. Clinical course and molecular viral shedding among asymptomatic and symptomatic patients with SARS-CoV-2 infection in a community treatment center in the Republic of Korea. *JAMA Intern Med.* 2020;180(11):1447-1452. doi:[10.1001/jamainternmed.2020.3862](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3862)
13. Cereda D, Tirani M, Rovida F, et al. The early phase of the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy. arXiv. Preprint posted online March 2020. <https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/2020arXiv200309320C>
14. Salvatore PP, Dawson P, Wadhwa A, et al. Epidemiological correlates of PCR cycle threshold values in the detection of SARS-CoV-2. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa1469. doi:[10.1093/cid/ciaa1469](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1469)
15. Kociolek LK, Muller WJ, Yee R, et al. Comparison of upper respiratory viral load distributions in asymptomatic and symptomatic children diagnosed with SARS-CoV-2 infection in pediatric hospital testing programs. *J Clin Microbiol.* 2020;59(1): e02593-20. doi:[10.1128/JCM.02593-20](https://doi.org/10.1128/JCM.02593-20)
16. Han MS, Seong MW, Kim N, et al. Viral RNA load in mildly symptomatic and asymptomatic children with COVID-19, Seoul, South Korea. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(10):2497-2499. doi:[10.3201/eid2610.202449](https://doi.org/10.3201/eid2610.202449)
17. Hurst JH, Heston SM, Chambers HN, et al. SARS-CoV-2 infections among children in the Biospecimens from Respiratory Virus-Exposed Kids (BRAVE Kids) study. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa1693. doi:[10.1093/cid/ciaa1693](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1693)
18. Maltezou HC, Magaziotou I, Dedoukou X, et al; Greek Study Group on SARS-CoV-2 Infections in Children. Children and adolescents with SARS-CoV-2 infection: epidemiology, clinical course and viral loads. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(12): e388-e392. doi:[10.1097/INF.0000000000002899](https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002899)
19. Madera S, Crawford E, Langelier C, et al. Nasopharyngeal SARS-CoV-2 viral loads in young children do not differ significantly from those in older children and adults. *Sci Rep.* 2021;11(1):3044. doi:[10.1038/s41598-021-81934-w](https://doi.org/10.1038/s41598-021-81934-w)
20. Greater Seattle Coronavirus Assessment Network Study. Helping researchers and public health leaders track the spread of coronavirus. Accessed December 22, 2020. <http://www.scanpublichealth.org>

21. Chu HY, Englund JA, Starita LM, et al; Seattle Flu Study Investigators. Early detection of COVID-19 through a citywide pandemic surveillance platform. *N Engl J Med*. 2020;383(2):185-187. doi:[10.1056/NEJMc2008646](https://doi.org/10.1056/NEJMc2008646)
22. Revisions to the Standards for the Classification of Federal Data on Race and Ethnicity. Office of Management and Budget. Accessed May 26, 2021. [https://obamawhitehouse.archives.gov/omb/fedreg\\_1997standards](https://obamawhitehouse.archives.gov/omb/fedreg_1997standards)
23. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research Electronic Data Capture (REDCap)—a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. 2009;42(2):377-381. doi:[10.1016/j.jbi.2008.08.010](https://doi.org/10.1016/j.jbi.2008.08.010)
24. Harris PA, Taylor R, Minor BL, et al; REDCap Consortium. The REDCap consortium: building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform*. 2019;95:103208. doi: [10.1016/j.jbi.2019.103208](https://doi.org/10.1016/j.jbi.2019.103208)
25. McCulloch DJ, Kim AE, Wilcox NC, et al. Comparison of unsupervised home self-collected midnasal swabs with clinician-collected nasopharyngeal swabs for detection of SARS-CoV-2 infection. *JAMA Netw Open*. 2020;3(7): e2016382. doi:[10.1001/jamanetworkopen.2020.16382](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.16382)
26. Kim AE, Brandstetter E, Wilcox N, et al. Evaluating specimen quality and results from a community-wide, home-based respiratory surveillance study. *J Clin Microbiol*. 2021;59(5): e02934-20. doi:[10.1128/JCM.02934-20](https://doi.org/10.1128/JCM.02934-20)
27. Greater Seattle Coronavirus Assessment Network. How to use a SCAN kit. Accessed April 28, 2021. <https://scanpublichealth.org/how-to-use-ascan-kit>
28. Padgett LR, Kennington LA, Ahls CL, et al. Polyester nasal swabs collected in a dry tube are a robust and inexpensive, minimal self-collection kit for SARS-CoV-2 testing. *PLoS One*. 2021;16(4): e0245423. doi:[10.1371/journal.pone.0245423](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245423)
30. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med*. 2007;147(8):573-577. doi:[10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00010](https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00010)
31. US Census Bureau. American community survey 1-year estimates. Accessed May 1, 2021. <http://censusreporter.org/profiles/05000US53033-kingcounty-wa/>
32. 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):422-426. doi:[10.15585/mmwr.mm6914e4](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6914e4)
33. Assaker R, Colas AE, Julien-Marsollier F, et al. Presenting symptoms of COVID-19 in children: a meta-analysis of published studies. *Br J Anaesth*. 2020;125(3):e330-e332. doi:[10.1016/j.bja.2020.05.026](https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.05.026)
34. Poline J, Gaschignard J, Leblanc C, et al. Systematic SARS-CoV-2 screening at hospital admission in children: a French prospective multicenter study. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa1044. doi:[10.1093/cid/ciaa1044](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1044)

35. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection: a narrative review. *Ann Intern Med.* 2020;173(5):362-367. doi:[10.7326/M20-3012](https://doi.org/10.7326/M20-3012)
36. Byambasuren O, Cardona M, Bell K, Clark J, McLaws M-L, Glasziou P. Estimating the extent of asymptomatic COVID-19 and its potential for community transmission: systematic review and meta-analysis. *JAMMI.* 2020;5(4):223-234. doi:[10.3138/jammi-2020-0030](https://doi.org/10.3138/jammi-2020-0030)
37. 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](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100433)
38. Heald-Sargent T, Muller WJ, Zheng X, Rippe J, Patel AB, Kocielek LK. Age-related differences in nasopharyngeal severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) levels in patients with mild to moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Pediatr.* 2020;174(9):902-903. doi:[10.1001/jamapediatrics.2020.3651](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.3651)
39. Yonker LM, Neilan AM, Bartsch Y, et al. Pediatric severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): clinical presentation, infectivity, and immune responses. *J Pediatr.* 2020; 227:45-52.e5. doi:[10.1016/j.jpeds.2020.08.037](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.08.037)
40. Baggio S, L'Huillier AG, Yerly S, et al. SARS-CoV-2 viral load in the upper respiratory tract of children and adults with early acute COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa1157. doi:[10.1093/cid/ciaa1157](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1157)
41. Jones TC, Mühlemann B, Veith T, et al. An analysis of SARS-CoV-2 viral load by patient age. *medRxiv.* Preprint posted online June 9, 2020. doi:[10.1101/2020.06.08.20125484](https://doi.org/10.1101/2020.06.08.20125484)
42. Li F, Li Y-Y, Liu M-J, et al. Household transmission of SARS-CoV-2 and risk factors for susceptibility and infectivity in Wuhan: a retrospective observational study. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(5):617-628. doi:[10.1016/S1473-3099\(20\)30981-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30981-6)
43. Li X, Xu W, Dozier M, He Y, Kirolos A, Theodoratou E; Usher Network for COVID-19 Evidence Reviews (UNCOVER). The role of children in transmission of SARS-CoV-2: a rapid review. *J Glob Health.* 2020;10(1):011101. doi:[10.7189/jogh.10.011101](https://doi.org/10.7189/jogh.10.011101)
44. Lee B, Raszka WV Jr. COVID-19 transmission and children: the child is not to blame. *Pediatrics.* 2020;146(2):e2020004879. doi:[10.1542/peds.2020-004879](https://doi.org/10.1542/peds.2020-004879)
45. Zhu Y, Bloxham CJ, Hulme KD, et al. A meta-analysis on the role of children in SARS-CoV-2 in household transmission clusters. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa1825. doi:[10.1093/cid/ciaa1825](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1825)
46. Madewell ZJ, Yang Y, Longini IM Jr, Halloran ME, Dean NE. Household transmission of SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2020;3(12):e2031756. doi:[10.1001/jamanetworkopen.2020.31756](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.31756)
47. Sayampanathan AA, Heng CS, Pin PH, Pang J, Leong TY, Lee VJ. Infectivity of asymptomatic versus symptomatic COVID-19. *Lancet.* 2021;397 (10269):93-94. doi:[10.1016/S0140-6736\(20\)32651-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32651-9)
48. Kissler SM, Fauver JR, Mack C, et al. SARS-CoV-2 viral dynamics in acute infections. *medRxiv.* Preprint posted online December 1, 2020 doi:[10.1101/2020.10.21.20217042](https://doi.org/10.1101/2020.10.21.20217042)

49. Cevik M, Tate M, Lloyd O, Maraolo AE, Schafers J, Ho A. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Microbe*. 2021;2(1):e13-e22. doi:[10.1016/S2666-5247\(20\)30172-5](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30172-5)

50. Viner RM, Mytton OT, Bonell C, et al. Susceptibility to SARS-CoV-2 infection among children and adolescents compared with adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2021;175(2):143-156. doi:[10.1001/jamapediatrics.2020.4573](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.4573)

51. Brotons P, Launes C, Buetas E, et al. Susceptibility to Sars-COV-2 infection among children and adults: a seroprevalence study of family households in the Barcelona Metropolitan Region, Spain. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa1721. doi:[10.1093/cid/ciaa1721](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1721)

52. Lewis NM, Chu VT, Ye D, et al. Household transmission of SARS-CoV-2 in the United States. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa1166. doi:[10.1093/cid/ciaa1166](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1166)

**Traducción:** Ramiro Heredia ([ramiroherediamd@gmail.com](mailto:ramiroherediamd@gmail.com))