



## PARTICIPANTES

Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

## GRUPO DESARROLLADOR

## EXPERTOS TEMÁTICOS

**Coordinador del Consenso**

Carlos Humberto Saavedra Trujillo.  
Profesor Titular, Universidad Nacional  
de Colombia, Bogotá, Colombia.

**Relatores**

Alexander Salinas Cesar  
Alvaro Martínez Valencia  
Carlos Alberto Acevedo Medina  
Carlos Augusto Solórzano  
Cynthia Ortiz Roa  
Daniel Montoya Roldán  
Daniela Piedrahita García  
David Ernesto Salcedo Torres  
Diana Carolina Medina Ramos  
Efraín Guillermo Sánchez Rincon  
Erika Paola Vergara  
Gabriel Alonso Rodríguez Caicedo  
Henry Millán Prada  
Ivonne Tatiana Ordoñez Blanco  
Juan Sebastián Bravo Ojeda  
María Alejandra Caro Flautero  
Paula Bibiana Arraut Collazos  
Raúl Eduardo Rivera Quiroga  
Ricardo Gil  
Vanessa Correa Forero  
Smith Yesid Chaparro Zuñiga

## EXPERTOS METODOLÓGICOS

**Unidad de Síntesis y Curaduría de la Evidencia, Instituto de Evaluación de Tecnologías (IETS).**

Kelly Estrada Orozco - Coordinadora  
Aní Julieth Cortés Muñoz  
Aura Victoria Gutiérrez-Rabá  
Camila Rodríguez-Guevara  
Camilo De La Pava  
César Huérfano-Herrera  
David Díaz-Báez  
Diana Milena Díaz-Corredor  
Erika León Guzmán  
Esteban Vanegas Duarte  
Fabio Alexander Sierra Matamoros  
Francisco Palencia-Sánchez  
Juan Guillermo Pérez-Carreño  
Lina María Gómez-Espitia  
Luis Alberto López-Romero  
Katherine Cortes-Palacio  
Lorena Mesa Melgarejo  
Lucas Lopez-Quinceno  
Margoth Cristina Pinilla-Forero  
Nathalie Ospina Lizarazo

**Coordinación Administrativa**

Adriana Robayo IETS  
Sonia Jeannette Guerrero Lozano ACIN

**Junta Directiva****Asociación Colombiana de Infectología (ACIN), 2019-2021**

José Millán Oñate Gutiérrez - *Presidente*  
Alfonso J. Rodríguez Morales - *Vicepresidente*  
Germán Camacho Moreno - *Secretario*  
Henry Mendoza Ramírez - *Tesorero*  
Iván Arturo Rodríguez Sabogal - *Fiscal Médico*

EXPERTOS PARTICIPANTES EN EL DESARROLLO DEL CONSENSO  
SECCIÓN VI. POBLACIÓN PEDIÁTRICA

Adriana Díaz Maldonado  
Carlos Alberto Pardo González  
Claudia Patricia Beltrán Arroyave  
Diana Carolina Medina Ramos  
Diana Cristina Ortiz Marín  
Eduardo López Medina  
Germán Camacho Moreno  
Isabel Cristina Hurtado  
Iván Felipe Gutiérrez

Jaime Alberto Patiño Niño  
José Alejandro Mojica Madera  
Juan Camilo Jaramillo Bustamante  
Juan Francisco López Cubillos  
Juan Pablo Rojas Hernández  
Laura Mendoza Rosado  
Martha I. Alvarez L.  
Milena Villamil Osorio  
Natalia González Leal

Nelson Hernando Aponte Barrios  
Pablo Vásquez Hoyos  
Paula Bibiana Arraut Collazos  
Pilar Guarnizo Zuccardi  
Rannieri Humberto Acuña Cordero  
Sandra Jaqueline Beltrán Higuera  
Sonia María Restrepo Gualteros  
Víctor Manuel Huertas Quiñones



## VI. Población pediátrica

### VI.1. CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE CASOS Y ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

#### VI.1.1. ¿Cuál es la clasificación clínica de casos y estratificación del riesgo?

Los casos clínicos en pediatría se clasifican según la severidad en asintomáticos, leves, graves y críticos.

- 1. Asintomáticos:** son los que no tienen ningún signo o síntoma, y si tienen radiografía de tórax, ésta es normal, con una prueba de detección de ácidos nucleicos positiva para SARS-CoV-2/COVID-19<sup>1</sup>.
- 2. Leves:** Incluyen los pacientes con enfermedad no complicada y neumonía leve<sup>1,2</sup>.

La enfermedad no complicada, se define como aquellos pacientes que presentan síntomas de infección aguda del tracto respiratorio superior, que incluyen fiebre, fatiga, mialgia, tos, dolor de garganta, secreción nasal y estornudos. Al examen físico, hallazgos inespecíficos en faringe y ausencia de cambios a la auscultación pulmonar. Algunos casos pueden no tener fiebre o solo tener síntomas digestivos como náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea.

Los pacientes con neumonía leve presentan fiebre y tos frecuente, principalmente tos seca, seguido de tos productiva, algunos pueden tener sibilancias, sin hipoxemia ni dificultad para respirar, anormalidades a la auscultación pulmonar con roncus y crépitos. Algunos casos pueden no tener signos y síntomas clínicos, pero la tomografía de tórax muestra lesiones pulmonares, que son subclínicas.

En algunos consensos y series publicadas, la neumonía leve es clasificada también como enfermedad moderada (guía española, Brasil, series Wuhan). En este consenso adoptamos la clasificación de la OMS para neumonía.

- 3. Graves:** son los que desarrollan rápidamente síntomas respiratorios tales como fiebre y tos, que pueden estar acompañados por síntomas gastrointestinales tales

como diarrea. La enfermedad progresa en cerca de una semana, y se acompaña de al menos uno de los siguientes síntomas:

- 1. Cianosis central:** La saturación de oxígeno es menor de 92% a altitud < 2000 m sobre el nivel del mar, y menor de 90% a altitud > 2000 m sobre el nivel del mar.
- 2. Dificultad respiratoria severa:** dada por quejido, aliento nasal, tiraje supraesternal, retracción torácica severa o disociación toraco-abdominal.
- 3. Incapacidad o dificultad para alimentación.**
- 4. Disminución del estado de conciencia, letargo o pérdida de conocimiento o convulsiones.**
- 5. Taquipnea severa (en respiraciones/min):**  $\geq 70$  rpm en menores de 1 año;  $\geq 50$  rpm en mayores de 1 año.
- 6. Gasometría arterial:** PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg, PaCO<sub>2</sub> > 50 mmHg.

El diagnóstico es clínico; las imágenes de radiografía de tórax pueden excluir complicaciones (atelectasias, infiltrados, derrame).

Pueden estar presentes otras alteraciones tales como trastornos de la coagulación (tiempo prolongado de protrombina y elevación de dímero-D), daño miocárdico (aumento de enzimas miocárdicas, cambios de ST-T en el electrocardiograma, cardiomegalia e insuficiencia cardíaca), disfunción gastrointestinal, elevación de enzimas hepáticas y rhabdomiólisis<sup>1,2</sup>.

- 4. Críticos:** son los que rápidamente progresan a un Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda - SDRA o falla respiratoria, y pueden también tener choque séptico, encefalopatía, lesión miocárdica o falla cardíaca, disfunción cardíaca, y lesión renal aguda. La disfunción orgánica puede ser amenazadora de la vida<sup>1</sup>.

#### Criterios diagnósticos de SDRA:

- Inicio: nuevo o empeoramiento del cuadro en los 10 días previos.
- Rx tórax, tomografía de tórax (TAC) o ecografía de tórax: Nuevo(s) infiltrado(s) uni/bilaterales compatibles con afectación aguda del parénquima pulmonar.

- Origen edema pulmonar: insuficiencia respiratoria en ausencia de otra etiología como fallo cardíaco (descartado por ecocardiografía) o sobrecarga de volumen.
- Oxigenación (OI = Índice de oxigenación y OSI = Índice de oxigenación usando SpO<sub>2</sub>):
  - ▶ VNI bilevel o CPAP  $\geq 5$  cmH<sub>2</sub>O a través de una máscara facial completa: PaO<sub>2</sub>/ FiO<sub>2</sub>  $\leq 300$  mmHg o SpO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub>  $\leq 264$
- SDRA leve (ventilación invasiva):  $4 \leq OI < 8$   $5 \leq OSI < 7.5$
- SDRA moderado (ventilación invasiva):  $8 \leq OI < 16$   $7.5 \leq OSI < 12.3$
- SDRA grave (ventilación invasiva):  $OI \geq 16$   $OSI \geq 12.3$ <sup>3</sup>.

#### Crterios diagnósticos de sepsis:

Infección sospechada o comprobada y  $\geq 2$  criterios de SIRS, de los cuales uno debe ser temperatura anormal o recuento leucocitario anormal (los otros 2 criterios son taquipnea y taquicardia o bradicardia en  $< 1$  año).

Es grave si presenta disfunción cardiovascular, SDRA o  $\geq 2$  disfunciones del resto de órganos<sup>4</sup>.

#### Crterios diagnósticos de choque séptico:

Cualquier hipotensión (PAS  $<$  percentil 5 o  $> 2$  DE por debajo de lo normal para la edad) o 2-3 de los siguientes:

- Estado mental alterado;
- Taquicardia o bradicardia (FC  $< 90$  lpm o  $> 160$  lpm en lactantes y FC  $< 70$  lpm o  $> 50$  lpm en niños);
- Llenado capilar lento ( $> 2$  segundos) o vasodilatación capilar con pulsos conservados;
- Taquipnea;
- Piel moteada o erupción petequeal o purpúrica;
- Lactato aumentado, oliguria, hipertermia o hipotermia<sup>5</sup>.

#### Recomendación

- Se recomienda clasificar los casos en asintomáticos, leves, graves y críticos. La enfermedad leve incluye los casos no complicados y neumonía leve sin requerimiento de oxígeno, la grave a aquellos pacientes que requieren hospitalización por factores de riesgo o por requerimiento de oxígeno, y la crítica incluye pacientes que requieren ingreso a UCI (Unidad de Cuidado Intensivo) y/o cumplen criterios de SDRA (Síndrome de Dificultad Respiratorio-Aguda), sepsis o choque séptico.

**Fuerte a favor**

#### VI.1.2. ¿Cuáles son los elementos para establecer la gravedad de la infección por SARS-CoV-2/ COVID-19?

Hasta la fecha se han descrito únicamente reportes de casos o series de casos de pacientes pediátricos en la literatura y ninguno ha estudiado elementos de gravedad específicos de la enfermedad, solo se han utilizado los elementos previos descritos en infecciones respiratorias agudas y sus complicaciones.

Con esto en mente se buscaron los elementos que se utilizan en Colombia actualmente para estos escenarios que son:

- La estratificación de gravedad de la Guía de Práctica Clínica para la evaluación del riesgo y manejo inicial de la neumonía en niños y niñas menores de 5 años y bronquiolititis en niños y niñas menores de 2 años<sup>6</sup>.
- Los criterios de admisión y egreso para las unidades pediátricas de cuidados intensivos e intermedios en Colombia por la Asociación Colombia de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo (AMCI)<sup>6</sup>.
- La estratificación de gravedad del Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda pediátrico por la conferencia de consenso pediátrico sobre lesión pulmonar aguda (PALICC)<sup>7</sup>.
- La estratificación de gravedad en sepsis por la conferencia internacional de consenso sobre sepsis pediátrica.

Con base en esos grupos se define que los elementos a utilizar son:

- La edad con factor de gravedad independiente y como requisito para estandarización de valores normales en constantes vitales.
- La presencia de comorbilidades congénitas o adquiridas.
- La anormalidad de los signos vitales, en especial la frecuencia respiratoria (FR) y cardíaca (FC).
- La presencia de trabajo respiratorio aumentado: tirajes musculares torácicos, quejido, aleteo, disociación toracoabdominal. entre otros).
- Trastornos de la oxigenación: oxímetro de pulso (SpO<sub>2</sub>) baja según altitud, fracción inspirada de oxígeno (FiO<sub>2</sub>) elevadas, relaciones de presión arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>)/FiO<sub>2</sub> o SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> bajas).
- Trastornos ventilatorios: cambios en la presión parcial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>) o presión dióxido de carbono al final de la espiración (EtCo<sub>2</sub>).
- Patrón radiológico del tórax: opacidades, derrames.
- Alteraciones de conciencia.
- Signos de circulación anormal: pulsos anormales, disociación de temperatura, cambios de la perfusión distal, aumento en la variabilidad de presión de pulso, fracción de eyección (FE) baja o gasto cardíaco (GC) bajo.
- Disfunción de órganos secundaria: renal, hepática, hematológica, gastrointestinal<sup>8</sup>.

#### Recomendación

- Se recomienda que se evalúen elementos para clasificar gravedad de acuerdo con la evidencia en otras infecciones respiratorias en niños. Tener en cuenta la edad, presencia de comorbilidades, frecuencia respiratoria y frecuencia cardíaca anormales, signos de trabajo respiratorio aumentado, evidencia de trastornos de la oxigenación y ventilación, patrón imagenológico del tórax, cambios de conciencia, signos de circulación anormal y signos de disfunción de otros órganos (renal, hepática, hematológica, gastrointestinal, cerebral)

**Fuerte a favor**

### VI.1.3. ¿Cómo se estratifica la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 de acuerdo con la edad?

La enfermedad en neonatos, lactantes y niños, según ha sido reportado, es menos severa en comparación con los adultos<sup>9,10,11</sup>.

En etapa neonatal se destacan los siguientes grupos<sup>12</sup>:

- 1 Neonato asintomático.
- 2 Neonato sintomático:
  - a. Leve: dificultad para respirar y fiebre.
  - b. Grave: intolerancia alimentaria, sangrado gástrico, neumotórax, distrés respiratorio<sup>13</sup>.

En el estudio retrospectivo sobre las características epidemiológicas y clínicas en 2143 pacientes menores de 18 años con SARS-CoV-2/COVID-19<sup>2</sup>, la gravedad se definió en función de las características clínicas, pruebas de laboratorio y radiografía de tórax.

Los criterios de diagnóstico fueron los siguientes:

- 1 Infección asintomática: sin ningún síntoma ni signo clínico y la imagen del tórax es normal, con prueba molecular de SARS-CoV-2/COVID-19 positiva.
- 2 Leve: síntomas de infección aguda del tracto respiratorio superior, incluyendo fiebre, fatiga, mialgia, tos, dolor de garganta, secreción nasal y estornudos. El examen físico muestra congestión de la faringe y ninguna anomalía a la auscultación. Algunos casos pueden no tener fiebre o solo tener síntomas digestivos como náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea.
- 3 Moderado: con neumonía, fiebre y tos frecuente, principalmente tos seca, seguido de tos productiva, algunos pueden tener sibilancias, pero no hipoxemia, como falta de aliento, a la auscultación pulmonar se pueden auscultar crépitos finos y gruesos. Algunos casos pueden no tener signos y síntomas clínicos, pero la Tomografía axial de tórax muestra lesiones pulmonares, que son subclínicas.
- 4 Grave: los síntomas Respiratorios tempranos, como fiebre y tos, pueden ir acompañados de síntomas gastrointestinales, como diarrea. La enfermedad generalmente progresa alrededor de 1 semana y se produce disnea, con cianosis central. La saturación de oxígeno es inferior al 92%, con otras manifestaciones de hipoxia.
- 5 Crítico: los niños pueden progresar rápidamente al Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) o insuficiencia respiratoria, y también pueden tener shock, encefalopatía, lesión miocárdica o insuficiencia cardíaca, disfunción de la coagulación y lesión renal aguda. La disfunción orgánica puede ser mortal.

### Recomendación

Se recomienda estratificar la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 de acuerdo con la edad, de la siguiente manera: neonatos, menores de 3 meses, de 3 meses a 12 meses, 1 a 5 años, 6 a 10 años, 11 a 15 años y mayores de 15 años, haciendo especial énfasis en los menores de 1 año.

**Fuerte a favor**

### VI.1.4. ¿Cuáles son los factores de riesgo para presentar complicaciones asociadas a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

Para definir los factores de riesgo asociados a complicaciones y/o gravedad, inicialmente se utilizó evidencia indirecta de otras patologías infecciosas virales que cursan con neumonía ya que la evidencia hasta el momento de la escritura del consenso no es suficiente y los artículos publicados son descripciones de series de casos. En un estudio publicado en el 2019 sobre los factores de riesgo por otros coronavirus<sup>14</sup> se comparó a niños inmunocomprometidos vs no inmunocomprometidos para definir complicaciones y se encontraron como factores de riesgo el inmunocompromiso con un OR: 2,5 (p:0.01) enfermedad pulmonar de base con un OR 5,9 para desarrollar neumonía y OR: de 4,5 para enfermedad grave, coinfección viral especialmente por virus sincitial respiratorio (VSR) con un OR: 7,7 y otros virus diferentes a VSR OR 1,4. Describen además mayor riesgo para neumonía en menores de 5 años, especialmente menores de 1 año. Dong Y y colaboradores, reportan uno de los estudios retrospectivos con mayor número de pacientes pediátricos a la fecha, incluyendo 2.143 pacientes, de los cuales 731 (34,1%) fueron confirmados por estudio de PCR y 1.412 (65,9%) fueron casos sospechosos. La media de edad fue de 7 años. Con respecto a la severidad, es de resaltar que 94,1% de la totalidad de pacientes cursó de forma asintomática o con enfermedad leve a moderada. Sin embargo, aquellos que cursaron con enfermedad grave, fueron principalmente los menores de 1 año, postulando esto como un factor de riesgo en pediatría. Concluyen que el grupo de los lactantes es un grupo de riesgo en la infección por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>2</sup>.

Se revisó además la guía de práctica clínica del Ministerio de Protección Social en Colombia para bronquiolitis y neumonía y los factores de riesgo que consideró el grupo desarrollador en su elaboración<sup>15</sup>.

Según la literatura actual, los niños representan aproximadamente del 1 al 5% de los casos diagnosticados de COVID-19. Aproximadamente el 90% de los pacientes pediátricos son diagnosticados como enfermedad asintomática, leve o moderada<sup>2,16,17,18</sup>. Sin embargo, hasta el 6,7% de los casos pueden ser graves. La enfermedad grave generalmente se observa en pacientes menores de 1 año y pacientes con enfermedades subyacentes<sup>19,20</sup>. En la serie de casos de Lu X. et al., de los 171 pacientes pediátricos, 3 tenían condiciones preexistentes tales como hidronefrosis, leucemia e intususcepción<sup>21</sup>. En otro informe sobre las características de ocho niños con COVID-19 grave, dos de los tres niños que permanecieron gravemente enfermos, tenían comorbilidades preexistentes (Leucemia linfoblástica aguda y estrechez del saco lagrimal); los otros cinco no tenían ninguna comorbilidad y se recuperaron de su enfermedad grave<sup>22</sup>.

En las 2 primeras semanas de marzo en Madrid, España, se confirmaron un total de 41 niños de 365 que fueron tamizados en 30 hospitales. De estos 41 niños, 25 (60%) fueron

hospitalizados, 4 en unidad de cuidados intensivos, de los cuales sólo a un niño se le encontró antecedente de comorbilidad por la presencia de sibilancias recurrentes<sup>23</sup>. Datos de los CDC de Estados Unidos reportan entre el 12 de febrero y el 2 de abril de 2020 un total de 149.082 casos de los cuales 2.572 (1.7%) fueron en menores de 18 años. La información sobre el estado de hospitalización estuvo disponible para 745 (29%) niños, reportando una mayor tasa de hospitalización en los menores de 1 año. En 345 se indagó por condiciones subyacentes, encontrando 80 (23%) de estos niños con al menos una condición de base. Las más comunes fueron la enfermedad pulmonar crónica (incluido el asma) en 40 pacientes, enfermedad cardiovascular en 25 pacientes e inmunosupresión en 10 pacientes<sup>24</sup>. Por tal razón, dada la información disponible hasta la fecha acerca del espectro de las comorbilidades subyacentes en las diferentes series de pacientes pediátricos con infección por COVID-19, no se puede establecer de manera general la enfermedad pulmonar como un factor de riesgo potencial. Sin embargo, teniendo en cuenta la caracterización de los factores de riesgo para infección severa por coronavirus humano se encuentra que la enfermedad pulmonar subyacente (sin discriminar tipo de patología) incrementa el riesgo (OR de 5.9 [IC 95%, 4.1–8.5]) para infección respiratoria baja severa sin diferencias entre las cepas de coronavirus humano<sup>14</sup>. La Asociación Española de Pediatría dentro de sus guías para manejo de pacientes con COVID-19 incluye como grupo de riesgo para mala evolución las patologías pulmonares tales como: fibrosis quística, displasia broncopulmonar, asma grave, portadores de traqueostomía o ventilación mecánica domiciliaria<sup>25</sup>.

En la actualización del consenso chino sobre COVID-19 pediátrico, de acuerdo a sus experiencias con casos confirmados de COVID-19 en niños, recomiendan considerar de alto riesgo a los niños que cumplen con alguno de estos criterios: 1. Aquellos con contacto de un caso de COVID-19 severo, 2. Aquellos con enfermedades de base como cardiopatía congénita, enfermedad de la vía aérea, enfermedad renal crónica, falla cardíaca, desnutrición, cáncer, diabetes, inmunodeficiencia o enfermedad metabólica hereditaria, 3. Pacientes que reciben medicamentos inmunosupresores y 4. Niños menores de 3 meses.

Dada la escasa evidencia actual acerca de los casos pediátricos y de la evidencia indirecta disponible previamente para infección respiratoria aguda (bronquiolitis y neumonía), en donde la mayoría de los casos graves se presentan en menores de 3 meses, se acuerda por consenso reducir la edad de riesgo para nuestra población pediátrica a 3 meses en espera de mejor evidencia.

En cuanto a pacientes con asma, se aconseja continuar el manejo crónico según las recomendaciones dadas por la Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica, Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax<sup>26</sup>, incluidos los corticosteroides inhalados, según la prescripción médica<sup>27,28</sup>. En caso de presentar crisis los pacientes deben recibir

ciclo corto de corticosteroides orales (CCO) si está indicado. Siguiendo las recomendaciones dadas en la Guía GINA (Global Initiative for Asthma) en tiempos de pandemia COVID-19, los pacientes con asma deben continuar con su medicación para manejo crónico independiente de su nivel de severidad, incluidos los casos especiales como el de los pacientes con asma grave los cuales pueden requerir tratamiento prolongado con CCO además de sus medicamentos inhalados. En este caso, se recomienda continuar los CCO en la dosis más baja posible para evitar el riesgo de crisis/exacerbaciones graves. Se recomienda preferencialmente el uso de inhalador dosis medida presurizado con inhalocámara durante las crisis graves. (las inhalocámaras no se deben compartir en el hogar). En los pacientes con rinitis alérgica asociada se deben seguir usando los corticosteroides nasales, acorde a lo prescrito por su médico<sup>29</sup>.

El grupo de consenso presenta la información en pediatría sobre la frecuencia de signos y síntomas basados en la información disponible que proviene de reportes de series de casos.

El primer reporte en niños fue del Hospital Pediátrico de Wuhan<sup>30</sup>. Esta cohorte reporta 171 casos pediátricos confirmados por laboratorio. El segundo es un reporte americano con 2.572 casos confirmados por laboratorio, de los cuales solo en el 9,4% (242) de los datos se contaba con signos y síntomas<sup>31</sup>. En una revisión sistemática de la literatura de casos principalmente asiáticos, se incluyeron 6 series de casos con un total de 93 niños<sup>32</sup>. Otra revisión sistemática publicada en JAMA el 22 de abril de 2020 resume 1.065 casos pediátricos. Resalta como síntomas principales fiebre y tos, pero llama la atención sobre los síntomas gastrointestinales<sup>33</sup>. Algunos reportes de casos también han publicado manifestaciones dermatológicas como exantemas<sup>34</sup>.

Estos fueron en orden de frecuencia los signos y síntomas reportados:

- Generales: fiebre (41,5 a 59%), cefalea 81 (28%), mialgias 66 (23%), fatiga (7,6%), taquicardia 72 (42,1%),
- Respiratorios: tos (48,5% a 54%), odinofagia (24%), disnea (13%), rinorrea (7,2 a 7,6 %), eritema faríngeo (46,2%), congestión nasal (5,3%), taquipnea (28,7%).
- Gastrointestinales: diarrea (8,8 a 13%), náusea/vómito (6,4 a 11%), dolor abdominal (5,8%).
- Otros: exantema, alteraciones ungueales (casos esporádicos).

También se ha reportado un aumento inusual de casos de un síndrome inflamatorio multisistémico temporalmente asociado a COVID-19 definido como MISCA (Multisystemic Inflammatory Syndrome in Children and Adolescents temporally related with COVID-19) similar al cuadro clínico conocido en la enfermedad de Kawasaki y en el síndrome de choque tóxico, por lo cual la OMS ha emitido una alerta y consideraciones frente al diagnóstico de esta enfermedad con una definición de caso preliminar mientras se conocen nuevos datos<sup>35</sup>.

## Recomendación

- Se recomienda tener en cuenta los factores de riesgo para complicación definida como enfermedad grave que requiera hospitalización e ingreso a UCI en caso de neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19. Los factores de riesgo son: inmunosupresión primaria o secundaria, edad menor de 3 meses, coinfección viral del tracto respiratorio inferior, comorbilidades como: enfermedades cardíacas congénitas, enfermedad pulmonar crónica como fibrosis quística, asma y displasia broncopulmonar; hemoglobinopatías como anemia de células falciformes, diabetes, enfermedad renal crónica, desnutrición grave y enfermedades neuromusculares.

### Fuerte a favor

- Se recomienda que por las características socioeconómicas de la población colombiana se evalúe el riesgo social en todos los pacientes, como un potencial factor de riesgo para complicaciones.

### Fuerte a favor

### Punto de buena práctica:

- Aunque el asma podría ser un factor de riesgo, se sugiere continuar el manejo crónico de los pacientes con asma y rinitis alérgica, incluidos los corticosteroides inhalados, según la prescripción médica. En caso de presentar crisis los pacientes deben recibir ciclo corto de corticosteroides orales (CCO) si está indicado.
- Los pacientes con asma grave deben continuar con los tratamientos biológicos que cumplen los criterios para su uso.

## Referencias

- Documento de manejo clínico del paciente pediátrico con infección por SARS-CoV-2. Extracto del Documento de manejo clínico del Ministerio de Sanidad. Actualización 13 de marzo de 2020. Asociación Española de Pediatría (AEP). En: <https://www.aeped.es/noticias/documento-manejo-clinico-paciente-pediatico-con-infeccion-por-sars-cov2>
- Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics*. 2020; doi: 10.1542/peds.2020-0702
- Khemani RG, Smith LS, Zimmerman JJ; et al. Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Definition, Incidence, Epidemiology. *Proceedings from Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference*. *Pediatr Crit Care Med* 2011;16(Suppl 5):523-40.
- Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:2-8.
- Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, et al. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Crit Care Med* 2017; 45:1061-93.
- Sarmiento-Guzmán MP, Pardo-Carrero R, Jaramillo-Bustamante JC, et al. Criterios de admisión y egreso para las unidades pediátricas de cuidados intensivos e intermedios en Colombia. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*. 2016;16:1-8.
- Group PALICC. Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16(5):428-439.
- Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005 Jan;6(1):2-8.

- Chen F, Liu ZS, Zhang FR, et al. First case of severe childhood novel coronavirus pneumonia in China. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2020;58:E005.
- Zeng LK, Tao XW, YuanWH, Wang J, Liu X, Liu ZS. First case of neonate infected with novel coronavirus pneumonia in China. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2020;58:E009.
- Cao Q, Chen YC, Chen CL, Chiu CH. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. *J Formos Med Assoc*. 2020;670-3.
- Recomendaciones para el manejo del recién nacido en relación con la infección por SARS-CoV-2. Sociedad Española de Neonatología. Marzo 2020. <https://www.aeped.es/noticias/recomendaciones-manejo-recien-nacido-en-relacion-con-infeccion-por-sars-cov-2>
- Zhu et al. Neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr* 2020;9(1):51-60. <http://dx.doi.org/10.21037/tp.2020.02.06>
- Ogimi C, Englund JA, Bradford MC, Qin X, Boeckh M, Waghmare A. Characteristics and Outcomes of Coronavirus Infection in Children: The Role of Viral Factors and an Immunocompromised State. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2019;8(1):21-28. doi:10.1093/jpids/pix093
- Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social, Universidad de Antioquia. Guía de padres y cuidadores para la evaluación del riesgo y manejo inicial de la neumonía en niños y niñas menores de 5 años y bronquiolitis en niños y niñas menores de 2 años. 2014 Guía No. 42.
- See KC, et al. COVID-19: Four Paediatric Cases in Malaysia. *Int J Infect Dis* 2020 Apr 15;S1201-9712(20)30181-8. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.049.
- Jeng Mei Jy. COVID-19 in Children: Current Status. *J Chin Med Assoc* 2020 Apr 15. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000323
- Choi SH, et al. Epidemiology and clinical features of coronavirus disease 2019 in children. *www.e-cep.org* Vol. 63, No. 4, 125-132, 2020 <https://doi.org/10.3345/cep.2020.00535>
- Tuğba Bedir Demirdağ, Hasan Tezer. Novel Coronavirus Disease (COVID-19) in Children. *Turk J Med Sci* 2020 Apr 18. 10.3906/sag-2004-174
- Dayal, D. (2020). We urgently need guidelines for managing COVID-19 in children with comorbidities. *Acta Paediatrica*. doi:10.1111/apa.15304
- Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med* 2020 Mar 18. doi: 10.1056/NEJMc2005073.
- Sun D, Li H, Lu XX, Xiao H, Ren J, Zhang FR, et al. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. *World J Pediatr* 2020 Mar 19. doi: 10.1007/s12519-020-00354-4.
- Tagarro, A., Epalza, C., Santos, M., Sanz-Santaefemia, F. J., Otheo, E., Moraleda, C., & Calvo, C. (2020). Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatrics*. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.1346
- Coronavirus Disease 2019 in Children — United States, February 12–April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:422–426. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6914e4external-1>
- DOCUMENTO DE MANEJO CLINICO DEL PACIENTE PEDIÁTRICO CON INFECCION POR SARS-CoV-2. Extracto del Documento de Manejo Clínico del Ministerio de Sanidad Actualización: 15 de abril de 2020 [https://www.seipweb.es/wp-content/uploads/2020/04/15\\_4-AEP-SEIP-SECIP-SEUP.-DOCUMENTO-DE-MANEJO-CLINICO-DEL-PACIENTE-PEDIATRICO-Extracto-del-documento-del-Ministerio-Propuestas.pdf](https://www.seipweb.es/wp-content/uploads/2020/04/15_4-AEP-SEIP-SECIP-SEUP.-DOCUMENTO-DE-MANEJO-CLINICO-DEL-PACIENTE-PEDIATRICO-Extracto-del-documento-del-Ministerio-Propuestas.pdf)
- Comité de Asma, Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax; Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica; Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología. Recomendaciones Para El Tratamiento Del Asma Durante La Contingencia Causada Por Covid-19 En Colombia. <https://asoneumocito.org/recomendaciones-asma-covid-19/>
- Zhang, J., Dong, X., Cao, Y.-Y., Yuan, Y., Yang, Y., Yan, Y., ... Gao, Y. (2020). Clinical characteristics of 140 patients infected by SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*.doi:10.1111/all.14238
- Halpin DMG, et al. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? *Lancet Respir Med* 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30167-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30167-3).
- COVID-19: GINA Answers to Frequently Asked Questions on asthma management. March 25, 2020. <https://ginasthma.org/covid-19-gina-answers-to-frequently-asked-questions-on-asthma-management/>
- Liu W, Zhang Q, Chen J, et al. Detection of Covid-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China. *N Engl J Med*. 2020;382(14):1370-1371. doi:10.1056/NEJMc2003717
- 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. Published 2020 Apr 10. doi:10.15585/mmwr.mm6914e4
- Chang T-H et al., Clinical characteristics and diagnostic challenges of pediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis, *Journal of the Formosan Medical Association*, <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.04.007>

33. Castagnoli R, Votto M, Licari A, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Children and Adolescents: A Systematic Review. *JAMA Pediatr.* Published online April 22, 2020. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.1467
34. Carlotti APCP, Carvalho WB, Johnston C, Rodriguez IS, Delgado AF. COVID-19 Diagnostic and Management Protocol for Pediatric Patients. *Clinics (Sao Paulo).* 2020;75:e1894. Published 2020 Apr 17. doi:10.6061/clinics/2020/e1894
35. Consultado el 23 de Mayo 2020 de: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>

## VI.2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN PEDIATRÍA

### VI.2.1. ¿Cuáles son los signos y síntomas en los pacientes pediátricos con sospecha de infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura con un horizonte desde el 1 enero al 22 de junio de 2020 en los motores de búsqueda: Pubmed, EMBASE, LILACS, SCIELO y Google Scholar.

Se encontraron inicialmente series de casos y más recientemente algunos estudios de cohortes y revisiones sistemáticas, algunas con meta-análisis de estas series de casos. En todas es común la gran heterogeneidad, la dominancia de casos asiáticos y mezclas de diferentes diseños que pueden inducir sesgos en los resultados y conclusiones. A continuación, se resumen los principales hallazgos.

El primer reporte en niños fue del Hospital Pediátrico de Wuhan<sup>1</sup>. Esta cohorte reporta 171 casos pediátricos confirmados por laboratorio y reportan predominantes síntomas de infección respiratoria aguda. El segundo es un reporte americano en 2.572 casos confirmados por laboratorio de los cuales solo 242 contaban con datos de signos y síntomas predominando los respiratorios<sup>2</sup>. A partir de aquí se han presentado múltiples revisiones sistemáticas, algunas con metaanálisis y nuevas series de casos o cohortes retrospectivas con entre 93 y 2.914 sujetos totales (3–14) además del más reciente reporte americano de CDC en junio con 69.403 casos en menores de 19 años<sup>15</sup>.

Todos estos artículos tienen en común que refieren síntomas respiratorios acompañados de síntomas generales como hallazgos de mayor frecuencia, seguidos por síntomas gastrointestinales en un menor porcentaje de los casos. También se han reportado de forma esporádica algunas manifestaciones dermatológicas ungueales y exantemas.

A continuación, resumimos las frecuencias de signos y síntomas reportados en estos artículos

#### Generales

Fiebre 50% (39 a 76%), taquicardia 42%, cefalea 15% (3-29%), mialgias 15% (2-23%), fatiga 5% (2-9%), ageusia/anosmia 4% (2- 6%) y erupción/exantema cutáneo 3%.

#### Respiratorios

Tos 38% (12 a 62%), rinorrea 11% (2 a 23 %), odinofagia 9% (4-41%), disnea 8% (1-16%).

#### Gastrointestinales

Nauseas/Vómito 12% (8-21%), diarrea 9 % (2,3 a 13,5%) y dolor abdominal 6,6% (4,1 -10,5%).

#### Otros

Alteraciones ungueales (casos esporádicos).

#### Recomendación

- Se recomienda sospechar la infección por SARS CoV-2/COVID-19 en pediatría ante la presencia de signos o síntomas de infección respiratoria aguda, asociados o no a fiebre, síntomas sistémicos o manifestaciones gastrointestinales.

*Fuerte a favor*

#### Referencias

1. Liu W, Zhang Q, Chen J, Xiang R, Song H, Shu S, et al. Detection of Covid-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China. *N Engl J Med.* 2020;
2. Bialek S, Gierke R, Hughes M, McNamara LA, Pilishvili T, Skoff T. Coronavirus disease 2019 in children — United States, February 12–April 2, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep [Internet].* 2020 Apr 10 [cited 2020 Jul 4];69(14):422–6. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6914e4.htm>
3. Chang T-H, Wu J-L, Chang L-Y. Clinical characteristics and diagnostic challenges of pediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Formos Med Assoc.* 2020 May;119(5):982–9.
4. Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, Bruno R, Perlini S, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review. 2020;
5. Hua C, Miao Z, Zheng J, Huang Q, Sun Q, Lu H, et al. Epidemiological features and viral shedding in children with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol.* 2020;
6. Zhang C, Gu J, Chen Q, Deng N, Li J, Huang L, et al. Clinical and epidemiological characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infections in China: A multicenter case series. *PLoS Med.* 2020;17(6):e1003130.
7. Patel NA. Pediatric COVID-19: Systematic review of the literature. *Am J Otolaryngol.* 2020 Jun;41(5):102573.
8. Raba AA, Abobaker A, Elgenaidi IS, Daoud A. Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in Children Younger Than One Year: A Systematic Review of Symptoms, Management and Outcomes. *Acta Paediatr.* 2020;
9. Ma X, Liu S, Chen L, Zhuang L, Zhang J, Xin Y. The clinical characteristics of pediatric inpatients with SARS-CoV-2 infection: a meta-analysis and systematic review. *J Med Virol.* 2020;
10. Mantovani A, Rinaldi E, Zusi C, Beatrice G, Saccomani MD, Dalbeni A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children and/or adolescents: a meta-analysis. *Pediatr Res.* 2020;1–6.
11. Zhang L, Peres TG, Silva MVF, Camargos P. What we know so far about Coronavirus Disease 2019 in children: A meta-analysis of 551 laboratory-confirmed cases. *Pediatr Pulmonol.* 2020;
12. Assaker R, Colas A-E, Julien-Marsollier F, Bruneau B, Marsac L, Greff B, et al. Presenting symptoms of COVID-19 in children: a meta-analysis of published studies. *BJA Br J Anaesth.* 2020;
13. Ranabothu S, Onteddu S, Nalleballe K, Dandu V, Veerapaneni K, Veerapandian A. Spectrum of COVID-19 in Children. *Acta Paediatr.* 2020;
14. Otto WR, Geoghegan S, Posch LC, Bell LM, Coffin SE, Sammons JS, et al. The Epidemiology of SARS-CoV-2 in a Pediatric Healthcare Network in the United States. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2020;
15. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, Felix SEB, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance—United States, January 22–May 30, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(24):759.

### VI.3. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN PEDIATRÍA

#### VI.3.1. ¿Cuáles son las pruebas diagnósticas para establecer caso confirmado por SARS-CoV-2/COVID-19?

Para hacer un diagnóstico confirmado de SARS-CoV-2/COVID-19 acorde a la fase de diseminación en la que se encuentra el país actualmente se sugiere realizar diagnóstico molecular por medio de rRT-PCR específica para SARS-CoV-2/COVID-19. Esta prueba se puede tomar de las siguientes muestras (sensibilidad)<sup>1-3</sup>:

- Lavado broncoalveolar (93%)
- Aspirado bronquial o esputo (72%)
- Hisopado naso y orofaríngeo (63%)

Las muestras obtenidas por esputo inducido no se recomiendan dado el alto riesgo de formación de aerosoles.

Si el resultado de la prueba es positivo se recomienda sea reprocesado para verificación.

Esta técnica está disponible en nuestro país para procesamiento por parte del Instituto Nacional de Salud (INS) y varios laboratorios en diferentes ciudades del país con el aval del INS.

Las pruebas para realizar en caso sospechoso de SARS-CoV-2/COVID-19 en orden de importancia son<sup>1</sup>:

1. Amplificación de Ácido Nucleico (NAAT) como rRT PCR (reacción en cadena polimerasa de transcripción inversa en tiempo real), esta prueba detecta secuencias únicas de ARN por NAAT (genes virales N,E,S, RdRP) en caso de no estar disponibles remitir a un laboratorio de referencia.
2. Pruebas serológicas: Otra de las pruebas a considerar son las pruebas serológicas, realizadas mediante técnica de ELISA, las cuales han demostrado una mejor sensibilidad y especificidad en muestras a partir del día 10 de la enfermedad comparado con las diferentes opciones por inmunocromatografía o inmunoensayos por lateral flow. Estas pueden tener varios usos<sup>4,5,6</sup>:
  - Investigación de un brote en curso, puede ser útil para diagnóstico precoz, hay estudios que demuestran que puede ser adecuado en el contexto de neumonía asociada a SARS-CoV-2/COVID-19 especialmente en estadios avanzados de la infección (posterior a 10 días) y como complemento a las pruebas NAAT.
  - Evaluación retrospectiva de la tasa de ataque o la extensión del brote en caso de que los NAAT sean negativos y exista un fuerte vínculo epidemiológico.

En este momento no está recomendado realizar el diagnóstico de SARS-CoV-2/COVID-19 por medio de pruebas serológicas.

3. Secuenciación viral: confirmación de presencia del virus. Útil para mostrar mutaciones del genoma viral, que pudieran afectar en el desempeño de las decisiones médi-

cas, incluidas las pruebas de diagnóstico, también para estudios de biología molecular.

4. Cultivo viral: no se recomienda de rutina.

#### Recomendación

- Se recomienda la realización de rRT-PCR de SARS-CoV-2/COVID-19 para hacer diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 a personas sintomáticas.

#### Fuerte a favor

- Se recomienda la realización de rRT-PCR de SARS-CoV-2/COVID-19 a muestras de aspirado traqueal o aspirado nasofaríngeo u orofaríngeo, o hisopado nasofaríngeo u orofaríngeo.

#### Fuerte a favor

- Se recomienda la realización de una segunda prueba de rRT-PCR de SARS-CoV-2/COVID-19 a las 48 horas (según disponibilidad), en pacientes con la primera prueba negativa con alta sospecha de neumonía por SARS-CoV-2 / COVID-19.

#### Fuerte a favor

- Se recomienda no usar el esputo inducido por el alto riesgo de formación de aerosoles

#### Fuerte en contra

#### VI.3.2. ¿Es recomendable la realización de RT-PCR para SARS-CoV-2 en saliva?

El brote y la propagación de SARS-CoV-2/COVID-19 en todo el mundo, ha requerido del desarrollo de métodos diagnósticos que permitan de forma rápida y precisa el diagnóstico de la infección. De esta manera, las pruebas diagnósticas que detectan tempranamente la enfermedad han permitido plantear intervenciones en salud tales como el aislamiento, la cuarentena y manejo clínico apropiado de los pacientes. Es clave lograr que las pruebas de diagnóstico viral tengan una adecuada recolección de la muestra y disponibilidad de un análisis rápido y preciso con métodos de laboratorio. El estándar de oro actual para el diagnóstico molecular de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 es la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real (RT-PCR) para la detección cualitativa y cuantitativa de ácidos nucleicos virales<sup>7</sup>. En el momento actual de pandemia es importante lograr la detección del virus en muestras alternativas, certeras y seguras que contribuyan al diagnóstico de la enfermedad, y que impliquen la mayor facilidad en su toma y el menor riesgo posible para los pacientes y el personal de salud. La toma de muestras por hisopado nasofaríngeo o en garganta tienen el riesgo de inducir tos o estornudos, con el consecuente riesgo de generación de aerosoles. Sin contar, que son procedimientos incómodos y en ocasiones con dolor asociado. Ante esto se ha buscado evaluar la posibilidad de realizar las pruebas diagnósticas para SARS-CoV-2 en saliva. Las ventajas del empleo de este método son: que



es menos invasivo, más económico, con menos uso de insumos para toma de la muestra y menor necesidad de personal entrenado con la posibilidad de recolección en casa, lo que minimiza el riesgo de contaminación cruzada<sup>8</sup>. Los métodos de recolección de esta saliva deben estar estandarizados y procesarse en las primeras 48 horas luego de la toma<sup>9</sup>.

Un estudio reportó reducción de costos por la muestra tomada de saliva. Los costos fueron: 8,24 dólares por 100 muestras de saliva vs 104,87 dólares por 100 muestras de hisopado nasofaríngeo<sup>10</sup>. En uno de los estudios reportados al inicio de la pandemia, se evidencia que las cargas virales más altas detectadas en saliva se encuentran en la primera semana del inicio de los síntomas con posterior descenso progresivo<sup>11</sup>, de igual forma Tan SY, et al, lo demuestran en su estudio<sup>12</sup>. Otro estudio realizado en Japón, que comparó varios métodos moleculares y uno de antígeno en saliva, encontró que la recolección de saliva realizada por los mismos pacientes fue útil para los métodos moleculares, mostrando una sensibilidad del 50,5% al 81,6% dependiendo del método utilizado y con una sensibilidad más alta en los primeros 9 días de la enfermedad (65% al 93%). La sensibilidad de la prueba de antígeno en saliva fue de tan solo el 11%<sup>13</sup>. Un meta-análisis que incluyó 5 estudios en el análisis cuantitativo, encontró una sensibilidad del 91% (80-99%) para la muestra de saliva; en el análisis cualitativo evidenciaron que la especificidad en general es alta, pero la concordancia en ocasiones variable, mostrando en algunas ocasiones pruebas de saliva positivas con estudio de hisopado nasofaríngeo negativo<sup>14</sup>.

Los reportes en pediatría son limitados y al evaluar los estudios que incluyeron población menor de 18 años se encontró que la saliva es una muestra adecuada para hacer diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en pacientes sintomáticos, con una sensibilidad un poco menor (87% – 98%) que el hisopado nasofaríngeo, pero sin distinciones entre el tiempo de inicio de síntomas ni la severidad de los mismos al ser comparada con otros métodos diagnósticos, aunque al igual que otros métodos diagnósticos la sensibilidad es menor en los estadios tempranos (1 – 5 días). No existen estudios en población neonatal, pero hay reportes de caso donde se ha aislado RNA del SARS-CoV-2 en saliva sin demostrar hasta el momento su utilidad como método diagnóstico en este grupo de pacientes. La ventaja de usar saliva es que puede ser auto coleccionada fácilmente por los niños ya que el niño lo puede depositar de manera simple en un recipiente estéril, reduciendo la necesidad de un profesional de la salud, los riesgos de infección cruzada, los tiempos de recolección del espécimen y los costos. Es importante tener precauciones especiales con los niños menores de 5 años ya que pueden tener dificultades con la toma de la muestra al no seguir instrucciones de manera adecuada, por lo que se sugiere realizar aspirado nasofaríngeo en estos niños<sup>15,16,17,18,19</sup>.

De acuerdo con el reciente metaanálisis publicado en JAMA en enero del presente año, se encontró una sensibilidad del 83, 2% y especificidad del 99,2% en muestras de saliva para amplificación de ácidos nucleicos para el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, en pacientes am-

bulatorios con síntomas leves, comparado con el aspirado nasofaríngeo convencional. Dada la facilidad de obtención de muestras y la mayor comodidad del paciente, podría considerarse adoptar la saliva como su primera opción de muestra, especialmente en los programas de detección masiva, dado que la saliva puede ser almacenada y transportada por 48 horas a temperatura ambiente. La prueba de saliva probablemente representa la opción más práctica porque evita los inconvenientes, molestias y experiencia técnica requerida para las muestras por aspirado nasofaríngeo y se podría utilizar en poblaciones especiales como niños o personas en cuarentena o en personas con contraindicación para la muestra por aspirado nasofaríngeo. Aún no hay precisión del diagnóstico por esta técnica para poblaciones hospitalizadas o con infección grave por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>20</sup>.

En conclusión, los resultados para el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 por PCR en saliva son buenos, con niveles de sensibilidad aceptables comparándolo con el hisopado nasofaríngeo, con menos costos y facilidad en la toma de la prueba, por lo que este método diagnóstico se puede implementar siempre y cuando se utilice una adecuada técnica de recolección de la muestra, un adecuado sistema de preservación de esta y el uso de ensayos validados para el procesamiento en saliva<sup>21,22</sup>.

### **Recomendación**

- Se recomienda realizar PCR en saliva en pacientes con sospecha de infección por SARS- CoV-2/COVID-19

#### **Fuerte a favor**

#### **Punto de buena práctica:**

- En niños menores de 5 años, dado que pueden tener dificultades con la toma de la muestra al no seguir instrucciones de manera adecuada, se sugiere realizar hisopado nasofaríngeo.

### **VI.3.3. ¿Cuáles son las pruebas diagnósticas adicionales para un paciente con sospecha de infección por SARS-CoV-2/COVID-19?**

Además de las pruebas para SARS-CoV-2/COVID-19, se sugiere, en pacientes con infección respiratoria aguda que requieran hospitalización, pruebas para detección de otros tipos de virus, especialmente Virus Respiratorio Sincitial e Influenza, incluyendo influenza cepa H1N1. Estas pruebas idealmente deben ser realizadas por PCR (simple o multiplex). En caso de no estar disponibles, pueden ser tomadas por métodos antigénicos, teniendo la PCR una mayor sensibilidad y especificidad para el aislamiento viral<sup>1</sup>.

### **Recomendación**

- Se recomienda realizar PCR múltiple anidada en todos los pacientes con infección grave o crítica para evaluar diagnósticos diferenciales de SARS-CoV-2/COVID-19 así como coinfecciones virales o bacterianas.

#### **Fuerte a favor**

- En caso de no disponibilidad de pruebas moleculares, se recomienda realizar pruebas antigénicas virales a pacientes con infección grave o crítica para evaluar diagnósticos diferenciales de SARS-CoV-2/COVID-19.

**Fuerte a favor**

#### VI.3.4. ¿Cuáles son los exámenes de apoyo para un paciente con sospecha de infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

Los hallazgos de laboratorio documentados en la población pediátrica son similares entre las infecciones causadas por diferentes coronavirus<sup>23</sup>. Se han descrito dentro de las alteraciones: recuento leucocitario normal o disminuido, con o sin linfopenia asociada. Puede ocurrir también trombocitopenia. Los reactantes de fase aguda, proteína C reactiva y procalcitonina, se encuentran por lo general en rango normal. Un valor de procalcitonina > 0,5 ng/mL indica coinfección bacteriana. En casos graves: elevación de enzimas hepáticas, Lactato Deshidrogenasa (LDH), enzimas musculares y mioglobina, así como, prolongación de pruebas de coagulación y dímero D aumentado. En el caso de niños infectados por SARS-CoV-2/COVID-19, hallazgos de laboratorio similares a los antes descritos han sido observados.

Henry y colaboradores en una reciente publicación describen las anomalías de laboratorio en niños con enfermedad por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>24</sup>. Un total de 12 artículos fueron incluidos con un tamaño de muestra total del 66 pacientes. La edad de los pacientes estuvo entre las 2 semanas y los 17 años. La serie blanca fue normal en el 69,6% de los casos. El resto de los pacientes, en similar proporción, presentaron leucocitosis o leucopenia (15,2%). La mayoría de los pacientes tuvieron un recuento de neutrófilos normal. Neutrofilia o neutropenia fueron documentadas en el 4,6% y 6% de los pacientes, respectivamente. Un 3% de los casos presentaron linfopenia.

Solo 2 pacientes fueron publicados en el estudio de Wang y col., en el cual, sólo se incluyeron pacientes con enfermedad asintomática, leve o moderada<sup>25</sup>. Los marcadores inflamatorios, PCR y PCT estuvieron elevados en el 13,6% y 10,6% de los casos, respectivamente. No fue reportado, en ninguna de las publicaciones, el comportamiento de otros exámenes como bioquímica hepática o renal. Describen casos de elevación en las transaminasas hepáticas, LDH, dímero D, Creatinina, creatinina quinasa (CPK).

La Asociación Española de Pediatría establece los estudios de laboratorio a realizar según la severidad de la enfermedad así<sup>26</sup>:

**Infección no complicada:** sólo indicados si el paciente presenta fiebre. Recomiendan la realización de hemograma, hemocultivos, proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), transaminasas, iones y coagulación.

**Infección grave y crítica, incluyendo los admitidos en unidad de cuidados intensivos:** en todos los casos, recomiendan: hemograma, hemocultivos, proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), transaminasas, iones y coagulación. Además, la

toma de uroanálisis y microalbuminuria (según disponibilidad en la institución), dado que la lesión renal aguda puede ser factor independiente de mortalidad durante la hospitalización, sugiriendo que la detección temprana puede ayudar a mejorar el pronóstico<sup>27,28</sup>.

Dentro de los estudios paraclínicos realizados en adultos se ha encontrado que la elevación de la ferritina es un predictor de mortalidad. Sin embargo, su análisis debe ser usado con especial cuidado por no tener evidencia contundente en pediatría, sobre todo por el número de pacientes pediátricos analizados<sup>29</sup>. A pesar de esto, es importante determinar que en varios estudios retrospectivos, algunos de estos multicéntricos, como el estudio que analizó 150 casos confirmados de COVID-19 en Wuhan, China, incluyeron ferritina elevada con una media 1.297,6 ng/ml en no sobrevivientes, frente a 614,0 ng/ml en sobrevivientes ( $p < 0 \cdot 001$ )<sup>26</sup>. Otro estudio que analizó 48 pacientes, en el hospital Tongji Medical college, también determinó que una ferritina mayor a 1.006,16 (408,265 - 1.988,25  $p < 0.05$ ), se define como un marcador de mal pronóstico, y como un reactante de fase aguda asociado con la liberación de IL2, IL7 e IL18 y con un fenómeno inflamatorio severo que en algunas condiciones se puede vincular con aparición de síndrome hemofagocítico y con mayor mortalidad. Se ha correlacionado valores más altos en los pacientes con mayor severidad clínica<sup>30</sup>.

La elevación de ferritina puede estar asociada a la respuesta inflamatoria inducida por el virus y/o infecciones<sup>29,31,32</sup>, o por actividad inflamatoria relacionada con el síndrome hemofagocítico. En esta medida, contar con un nivel de ferritina determinará la posibilidad de establecer conductas terapéuticas que incluyan el manejo del síndrome hemofagocítico y así buscar disminuir la mortalidad relacionada a SARS-CoV-2/COVID-19 en el paciente crítico<sup>33,34</sup>.

#### Recomendación

- Se recomienda no solicitar exámenes de apoyo en ausencia de alteración de signos vitales o de la oxigenación y sin factores de riesgo.

**Fuerte en contra**

- En pacientes con sospecha de infección o infección confirmada por SARS-CoV-2/COVID-19 y enfermedad clasificada como grave, que se hospitalizan y su evolución es estable se recomienda la realización de hemograma y proteína C reactiva.

**Fuerte a favor**

- En pacientes con sospecha de infección o infección confirmada por SARS-CoV-2/COVID-19 crítico o grave en deterioro, se recomienda la realización de hemograma, proteína C reactiva, enzimas hepáticas, bilirrubinas, función renal, LDH, CK, EKG, dímero D, uroanálisis, microalbuminuria, ferritina como factores de estadificación y pronóstico.

**Fuerte a favor**

- Se recomienda solicitar gases arteriales en pacientes con infección grave en deterioro o infección crítica por SARS-CoV-2/COVID-19.

**Fuerte a favor**

- Se recomienda realizar hemocultivos en pacientes con enfermedad grave o crítica en quienes se sospeche coinfección bacteriana.

**Fuerte a favor**

### VI.3.5. ¿Cuál es la utilidad de las imágenes de tórax en el diagnóstico inicial y seguimiento de los pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

La radiografía de tórax se ha usado de forma estándar en la mayoría de los estudios. Reportando de forma no sistemática la presencia de opacidades intersticiales o consolidaciones. El uso de esta parece frecuente, e incluso se ha utilizado como parte de la evaluación de la severidad de la infección en ciertos estudios y guías<sup>35,36</sup>.

No hay recomendaciones específicas sobre la utilidad diagnóstica de la radiografía de tórax en cuanto a sensibilidad y especificidad. Se considera su uso en el contexto de diagnóstico de neumonía. Se ha reportado normalidad en pacientes con cuadros leves o iniciales de la enfermedad incluso con sospecha clínica de neumonía<sup>38</sup>. Así mismo, estudios en pediatría la han usado para clasificar la enfermedad en grado de severidad<sup>36</sup>.

La tomografía de tórax ha evidenciado tener alta sensibilidad para la evaluación de posible neumonía viral, evidenciando cambios en pacientes con radiografías de tórax normales o con escasa sintomatología, siendo recomendada por varios estudios como el método imagenológico de elección. Así mismo es el método imagenológico de elección en China<sup>37</sup>. Puede mostrar alteraciones en pacientes con pruebas iniciales para SARS-CoV-2/COVID-19 negativas<sup>39,40</sup>. Los cambios descritos en niños no difieren en gran medida de los de adultos, reportándose imágenes en vidrio esmerilado de predominio bibasal, consolidaciones pulmonares y como rasgo en un estudio pediátrico la presencia de signo de halo<sup>41</sup>. Así mismo, se ha descrito su utilidad en la evaluación de diagnósticos diferenciales<sup>39</sup>.

En general los cambios radiológicos evidencian opacidades en vidrio esmerilado y neumonías de localización uni o bilateral<sup>42</sup>. Menos frecuente es la presencia de adenopatías y engrosamiento pleural comparado con otras entidades infecciosas bacterianas y virales<sup>36</sup>.

El uso de la ultrasonografía pulmonar (US) para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19 ha sido descrito por algunos autores.

Las ventajas teóricas del ultrasonido pulmonar en el escenario de la pandemia de SARS-CoV-2/COVID-19 son: la posibilidad de realizar un diagnóstico temprano basado en cambios en el estado físico del tejido pulmonar y la facilidad de realizar el estudio sin desplazar al paciente. Incluso, se ha descrito que pueden evidenciarse cambios pulmonares previos a la presencia de hipoxemia<sup>43</sup>. Por las mismas razones, se propone el ultrasonido como alternativa para valorar la evolución de los pacientes<sup>43,44,45,46</sup>.

El ultrasonido es un estudio operador dependiente y las alteraciones descritas en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19 son inespecíficas, por lo que su presencia no se puede considerar diagnóstica de la entidad. Por otra parte, la imposibilidad de valorar el parénquima pulmonar central y definir la distribución de las alteraciones parenquimatosas limita la utilidad del método<sup>47</sup>.

En el contexto de la pandemia es conocida la limitación para realizar estudios con diseños que permitan demostrar la verdadera utilidad de los diferentes métodos de imágenes en el diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19. Por lo anterior, resulta conveniente apoyarse en el conocimiento previo de situaciones y entidades similares (como la pandemia de influenza A H1N1) y estudios posteriores, que no permiten concluir la utilidad del ultrasonido en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con neumonía viral.

**Recomendación**

- Se recomienda, en los pacientes con sospecha clínica de neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19, realizar una radiografía portátil de tórax.

**Fuerte a favor**

Punto de buena práctica:

Se considera que la presencia de opacidades parenquimatosas (vidrio esmerilado/consolidación) de distribución periférica y predominio basal pueden sugerir el diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19, en un contexto clínico apropiado.

**Recomendación**

- Se recomienda la realización de TAC de tórax simple en los siguientes escenarios: pacientes con presentación grave o crítica de la enfermedad, con sospecha de neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19 y radiografía de tórax normal o con alteraciones radiológicas inespecíficas, a quienes se desea descartar un diagnóstico alterno.

**Fuerte a favor**

- Se sugiere la realización de TAC de tórax simple para la valoración de pacientes con curso clínico no esperado, para detectar complicaciones y se considera que debería implicar cambios en la conducta terapéutica.

**Débil a favor**

### VI.3.6. ¿Cuáles son las pruebas diagnósticas invasivas que se pueden utilizar en la pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19?

La toma de muestras invasivas tales como el lavado broncoalveolar (LBA) pueden formar parte de la atención inicial de pacientes con neumonía<sup>48</sup>, especialmente en aquellos con presentación severa de etiología no conocida<sup>49</sup>. En pacientes con sospecha de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 está indicada la realización de LBA, solo en pacientes con ventilación mecánica, en los que se espera que los especímenes del tracto respiratorio inferior permanezcan positivos por un periodo extendido de tiempo<sup>50</sup>. La Organización Mundial de la Salud, en su documento sobre gestión clínica de infección respiratoria aguda grave cuando se sospecha infección por SARS-CoV-2/COVID-19, recomienda la toma de muestras de LBA en pacientes ventilados como punto de buena práctica, teniendo en cuenta los lineamientos de bioseguridad universales<sup>51</sup>. La recomendación de la *American Association for Bronchology and Interventional Pulmonology* (AABIP por sus siglas en inglés) es la realización del procedimiento en pacientes ventilados, con la

presencia del personal esencial para la recolección de la muestra<sup>52</sup>. De esta misma manera se recomienda la toma de LBA en niños con sospecha de infección severa por SARS-CoV-2/COVID-19 que se encuentren en ventilación mecánica<sup>23</sup>.

#### Recomendación

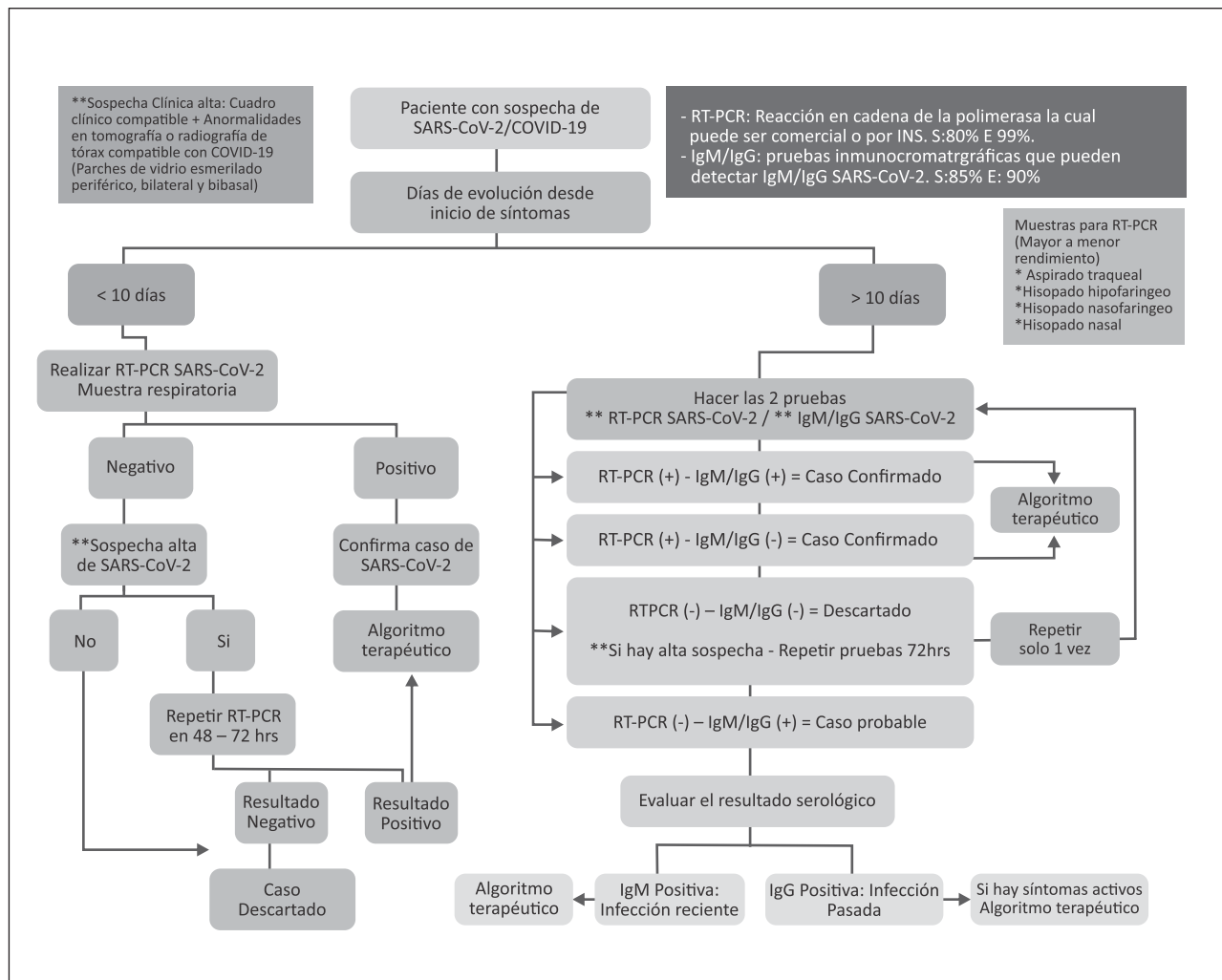
- Las pruebas invasivas recomendadas para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 serán mini lavado bronquial y aspirado traqueal a ciegas con sistema cerrado.

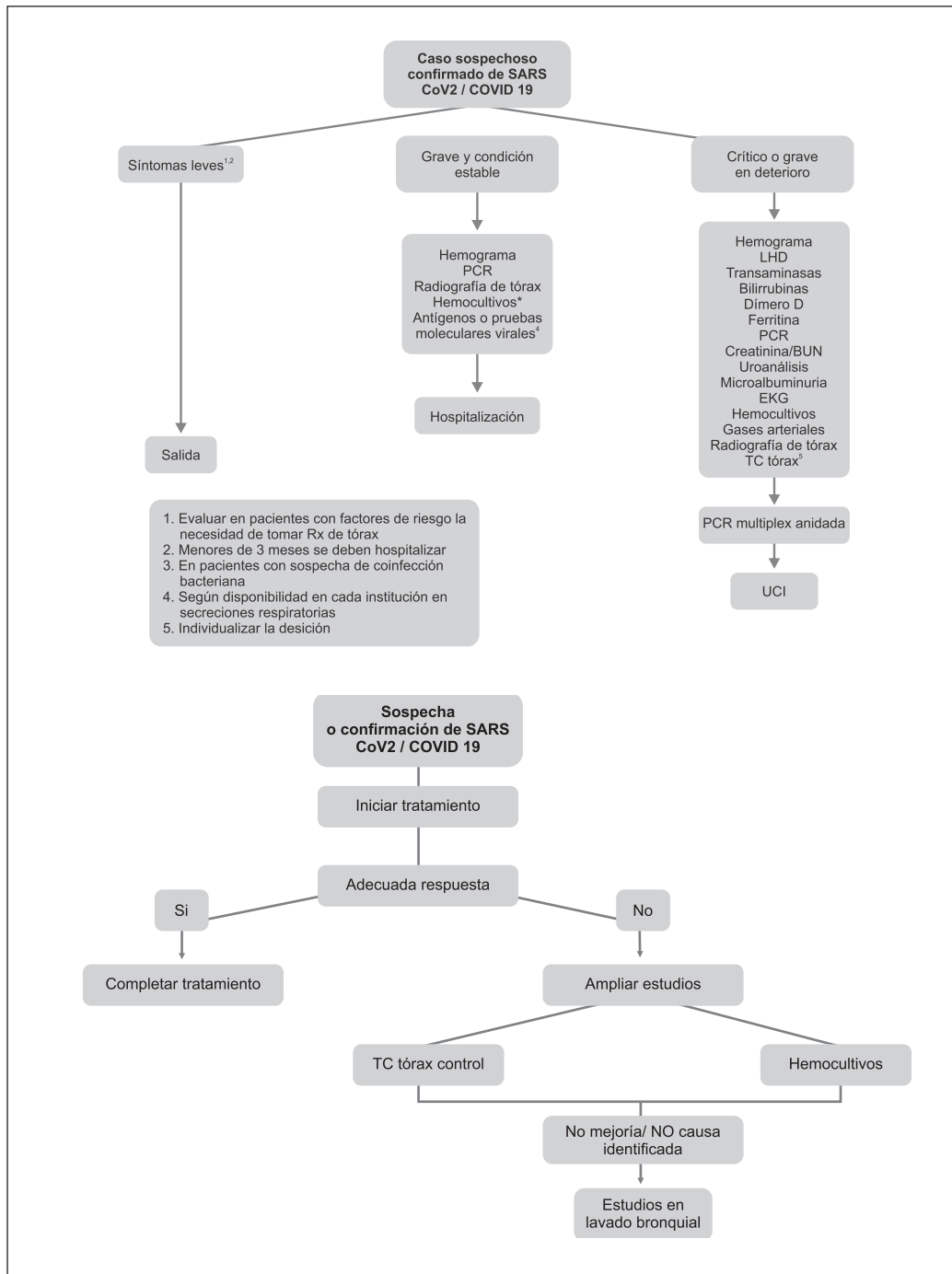
*Fuerte a favor*

#### Punto de buena práctica:

- Se sugiere restringir la broncoscopia y solo realizarla cuando los resultados no sean concluyentes, se sospeche un diagnóstico alternativo o se espere que los resultados permitan modificar la conducta.

### VI.3.7. ¿Cuáles son los flujogramas de diagnóstico en pediatría de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19?





## Referencias

- World Health Organization (WHO). Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases [Internet]. 2020. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331329>
- Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill.* 2020 Jan 1;25(3).
- Chu DKW, Pan Y, Cheng SMS, Hui KPY, Krishnan P, Liu Y, et al. Molecular Diagnosis of a Novel Coronavirus (2019-nCoV) Causing an Outbreak of Pneumonia. *Clin Chem* [Internet]. 2020 Jan 31; Available from: <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa029>
- Xiang F, et al. Antibody Detection and Dynamic Characteristics in Patients with COVID-19. *Clinical Infectious Diseases*, ciaa461, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa461>
- Bendavid E, et al. COVID-19 Antibody Seroprevalence in Santa Clara County, California. *medRxiv* 2020.04.14.20062463; doi:<https://doi.org/10.1101/2020.04.14.20062463>
- Adams E, et al. Evaluation of antibody testing for SARS-Cov-2 using ELISA and lateral flow immunoassays. *medRxiv* 2020.04.15.20066407; doi:<https://doi.org/10.1101/2020.04.15.20066407>
- D'Cruz RJ, Currier AW and Sampson VB (2020) Laboratory Testing Methods for Novel Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *Front. Cell Dev. Biol.* 8:468. doi: 10.3389/fcell.2020.00468
- Sri Santosh T, Parmar R, Anand H, Srikanth K, Saritha M. A Review of Salivary Diagnostics and Its Potential Implication in Detection of Covid-19. *Cureus.* 2020 Apr 17;12(4):e7708. doi: 10.7759/cureus.7708. PMID: 32313785; PMCID: PMC7164701
- Hung KF, Sun YC, Chen BH, Lo JF, Cheng CM, Chen CY, Wu CH, Kao SY. New COVID-19 saliva-based test: How good is it compared with the current nasopharyngeal or throat swab test? *J Chin Med Assoc.* 2020 Oct;83(10):891-894. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000396. PMID: 32773584; PMCID: PMC7526585

10. Fernandes LL, Pacheco VB, Borges L, Athwal HK, de Paula Eduardo F, Bezinelli L, Correa L, Jimenez M, Dame-Teixeira N, Lombaert IMA, Heller D. Saliva in the Diagnosis of COVID-19: A Review and New Research Directions. *J Dent Res*. 2020 Dec;99(13):1435-1443. doi: 10.1177/0022034520960070. Epub 2020 Sep 16. PMID: 32936047.
11. To KK, Tsang OT, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, Yip CC, Cai JP, Chan JM, Chik TS, Lau DP, Choi CY, Chen LL, Chan WM, Chan KH, Ip JD, Ng AC, Poon RW, Luo CT, Cheng VC, Chan JF, Hung IF, Chen Z, Chen H, Yuen KY. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020 May;20(5):565-574. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30196-1. Epub 2020 Mar 23. PMID: 32213337; PMCID: PMC7158907
12. Tan SY, Tey HL, Lim ETH, Toh ST, Chan YH, Tan PT, et al. (2020) The accuracy of healthcare worker versus self collected (2-in-1) Oropharyngeal and Bilateral Mid-Turbinate (OPMT) swabs and saliva samples for SARS-CoV-2. *PLoS ONE* 15(12): e0244417. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244417>
13. Nagura-Ikeda M, Imai K, Tabata S, Miyoshi K, Murahara N, Mizuno T, Horiuchi M, Kato K, Imoto Y, Iwata M, Mimura S, Ito T, Tamura K, Kato Y. Clinical Evaluation of Self-Collected Saliva by Quantitative Reverse Transcription-PCR (RT-qPCR), Direct RT-qPCR, Reverse Transcription-Loop-Mediated Isothermal Amplification, and a Rapid Antigen Test To Diagnose COVID-19. *J Clin Microbiol*. 2020 Aug 24;58(9):e01438-20. doi: 10.1128/JCM.01438-20. PMID: 32636214; PMCID: PMC7448663.
14. Czumbel LM, Kiss S, Farkas N, Mandel I, Hegyi A, Nagy A, Lohinai Z, Szakács Z, Hegyi P, Steward MC, Varga G. Saliva as a Candidate for COVID-19 Diagnostic Testing: A Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Aug 4;7:465. doi: 10.3389/fmed.2020.00465. PMID: 32903849; PMCID: PMC7438940.
15. Lai C, Chen A, Lui G, Ling L, Li T, Wong M, et al. Prospective Study Comparing Deep Throat Saliva With Other Respiratory Tract Specimens in the Diagnosis of Novel Coronavirus Disease 2019. *J Infect Dis*. 2020 Oct 13;222(10):1612-1619
16. Kim S, Lee J, Lee A, Kim S, Park K, Jung S, et al. Viral Load Kinetics of SARS-CoV-2 Infection in Saliva in Korean Patients: a Prospective Multi-center Comparative Study. *J Korean Med Sci*. 2020 Aug 10;35(31):e287
17. Williams E, Bond K, Zhang B, Putland M, Williamson DA (2020) Saliva as a non-invasive specimen for detection of SARS-CoV-2. *J Clin Microbiol*, Apr 21, doi: 10.1128/JCM.00776-20.
18. HanMS, SeongMW, Heo EY, Park JH, KimN, Shin S, et al. Sequential analysis of viral load in a neonate and her mother infected with SARS-CoV-2. *Clin Infect Dis*. (2020) 16:ciaa447.
19. Harikrishnan P. Saliva as a Potential Diagnostic Specimen for COVID-19 Testing. *The Journal of Craniofacial Surgery*. 2020
20. Butler-Laporte G, Lawandi A, Schiller I, et al. Comparison of Saliva and Nasopharyngeal Swab Nucleic Acid Amplification Testing for Detection of SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. Published online January 15, 2021. doi:10.1001/jamainternmed.2020.8876
21. Ceron JJ, Lamy E, Martínez-Subiela S, Lopez-Jornet P, Capela E Silva F, Eckersall PD, Tvarijonavičute A. Use of Saliva for Diagnosis and Monitoring the SARS-CoV-2: A General Perspective. *J Clin Med*. 2020 May 15;9(5):1491. doi: 10.3390/jcm9051491. PMID: 32429101; PMCID: PMC7290439.
22. O'Leary T. Relative Sensitivity of Saliva and Upper Airway Swabs for Initial Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Ambulatory Patients Rapid Review. *J Mol Diagn* 2021; 1e9; <https://doi.org/10.1016/j.jmoldiag.2020.08.001>
23. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2020 Mar;1. Available from: <http://journals.lww.com/10.1097/INF.0000000000002660>
24. Henry BM, Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2020 Mar 16; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32172227>
25. Wang D, Ju XL, Xie F, Lu Y, Li FY, Huang HH et al. Clinical analysis of 31 cases of 2019 novel coronavirus infection in children from six provinces (autonomous region) of northern China. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2020;58(4):E011.
26. Calvo C, García López-Hortelano M, de Carlos Vicente JC, Vázquez Martínez JL, Ramos JT, Baquero-Artigao F, et al. Recomendaciones sobre el manejo clínico de la infección por el «nuevo coronavirus» SARS-CoV2. Grupo de trabajo de la Asociación Española de Pediatría (AEP). *An Pediatría* [Internet]. 2020 Mar; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S169540332030076X>
27. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney impairment is associated with in-hospital death of COVID-19 patients. *medRxiv* [Internet]. 2020 Feb 20 [cited 2020 Mar 20]; 2020.02.18.20023242. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.18.20023242v1>
28. Wang/Li/Chen/Yan/Li/Li/Gong. Coronavirus Disease 19 Infection Does Not Result in Acute Kidney Injury: An Analysis of 116 Hospitalized Patients from Wuhan, China. *Am J Nephrol* DOI: 10.1159/000507471)
29. Sinha P. Et al. Covid 19 infection in children. *The lancet respiratory Medicine* Mar 27, 2020.
30. Qiu rong Ruan, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020 Mar 3 : 1–3. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x [Epub ahead of print]
31. Chen G, et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019. *J Clin Invest*. 2020 Mar 27. pii: 137244. doi: 10.1172/JCI137244. [Epub ahead of print]
32. Pedersen S, Ya-Chi Ho. SARS-CoV-2: A Storm is Ragin. *J Clin Invest*. 2020. <https://doi.org/10.1172/JCI137647>.
33. Bo Zhou et al. Utility of ferritin, procalcitonin, and C reactive protein in severe patients with 2019 novel coronavirus disease. *Pulmonology infectious diseases* 19 Mar 2020.
34. Metha P. Et al. Covid 19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The lancet*. Vol 395. 2020 Mar 28.
35. World Health Organization (WHO). Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected [Internet]. 2020. Available from: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
36. 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* [Internet]. 2020 Mar 16; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32179660>
37. Beeching N, Fletcher T FR. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000168>
38. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: Clinical practice guidelines by the pediatric infectious diseases society and the infectious diseases society of America. Vol. 53, *Clinical Infectious Diseases*. 2011.
39. Li Y, Xia L. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Role of Chest CT in Diagnosis and Management. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2020 Mar 4;1–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32130038>
40. Huang P, Liu T, Huang L, Liu H, Lei M, Xu W, et al. Use of Chest CT in Combination with Negative RT-PCR Assay for the 2019 Novel Coronavirus but High Clinical Suspicion. *Radiology*. 2020 Feb 12;200330.
41. Li W, Cui H, Li K, Fang Y, Li S. Chest computed tomography in children with COVID-19 respiratory infection. *Pediatr Radiol* [Internet]. 2020 Mar 11; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32162081>
42. Dai W, Zhang H, Yu J, Xu H, Chen H, Luo S, et al. CT Imaging and Differential Diagnosis of COVID-19. *Can Assoc Radiol J* [Internet]. 2020 Mar 4;084653712091303. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0846537120913033>
43. Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, Buonsenso D., Perrone T., Briganti D. F., Perlini S., Torri E., Mariani A., Mossolani E. E., Tursi F., Mento F., Demi L. (2020). Is there a role for lung ultrasound during the COVID-19 pandemic?. *Journal of Ultrasound in Medicine*.doi:10.1002/jum.15284
44. Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R., Buonsenso D., Perrone T., Briganti D. F., Perlini S., Torri E., Mariani A., Mossolani E. E., Tursi F., Mento F., Demi L. (2020) Proposal for international standardization of the use of lung ultrasound for COVID-19 patients; a simple, quantitative, reproducible method. *Journal of Ultrasound in Medicine*. doi: 10.1002/jum.15285.
45. Moro F., Buonsenso D., Moruzzi M. C., Inchingolo R., Smargiassi A., Demi L., Larici A.R., Lanzone A., Testa A. C. (2020). How to perform lung ultrasound in pregnant women with suspected COVID-19 infection. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. doi:10.1002/uog.22028
46. Peng, Q.-Y., Wang, X.-T., & Zhang, L.-N. (2020). Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019–2020 epidemic. *Intensive Care Medicine*. doi:10.1007/s00134-020-05996-6
47. Cameron W. Clarifying the role of lung ultrasonography in COVID-19 respiratory disease. *CMAJ* 2020 April 20;192:E436. doi: 10.1503/cmaj.75311
48. Shen Z, Xiao Y, Kang L, Ma W, Shi L, Zhang L, et al. Genomic diversity of SARS-CoV-2 in Coronavirus Disease 2019 patients. *Clin Infect Dis An Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020 Mar;
49. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 Feb 20;382(8):727–33.

50. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19) [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2020 [cited 2020 Mar 20]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32150360>
51. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. Who [Internet]. 2020;2019(January):12. Available from: [https://www.who.int/internal-publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected%0Ahttp://apps.who.int/iris/bitstream/10665/178529/1/WHO\\_MERS\\_Clinical\\_15\\_1\\_eng.pdf](https://www.who.int/internal-publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected%0Ahttp://apps.who.int/iris/bitstream/10665/178529/1/WHO_MERS_Clinical_15_1_eng.pdf)
52. Momen M, Carla L, Septimiu L et al. American Association for Bronchology and Interventional Pulmonology (AABIP) Statement on the Use of Bronchoscopy and Respiratory Specimen Collection in Patients with Suspected or Confirmed COVID-19 Infection. March 9. [cited 2020 Mar 20]. Available from: <https://aabronchology.org/2020/03/12/2020-aabip-statement-on-bronchoscopy-covid-19-infection/>

## VI.4. MANEJO DEL PACIENTE PEDIÁTRICO CON INFECCIÓN POR SARS-CoV-2/COVID-19

### VI.4.1. ¿Qué pacientes pediátricos con sospecha de infección o infección confirmada por SARS-CoV-2/COVID-19 deben ser hospitalizados?

El consenso de diagnóstico, tratamiento y prevención de la nueva infección por coronavirus 2019 en niños<sup>1</sup>, describe que en la mayoría de los niños infectados hay manifestaciones clínicas leves, no tienen fiebre ni síntomas de neumonía, con un buen pronóstico. La mayoría de ellos se recupera en 1 a 2 semanas después del inicio de la enfermedad. Pocos pueden progresar a infecciones de las vías respiratorias inferiores. Sin embargo, contempla el tratamiento de casos graves y críticamente enfermos, sobre la base del tratamiento sintomático, promoviendo prevenir y tratar activamente las complicaciones, las enfermedades subyacentes y la infección secundaria. De esta manera todos los pacientes con signos clínicos de enfermedad grave o crítica requieren hospitalización<sup>1-4</sup>.

Dentro de los factores de riesgo para enfermedad crítica en pediatría se encuentran: la edad (menores de 1 año), cardiopatía congénita, hipoplasia pulmonar, enfermedad pulmonar crónica, enfermedades neuromusculares, desnutrición grave, anemia o hemoglobinopatías, inmunodeficiencia primaria o secundaria, o estar en tratamiento inmunosupresor<sup>1,4</sup>.

El ingreso a Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico (UCIP) se definirá de acuerdo con criterios de la Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo (AMCI)<sup>49</sup>.

#### Recomendaciones

- Se recomienda que los pacientes con sospecha de infección o infección confirmada por SARS-CoV-2/COVID-19 con infección grave o crítica o con factores de riesgo para enfermedad crítica, sean hospitalizados.

#### Fuerte a favor

- La Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo (AMCI), tiene establecidos criterios de hospitalización en Unidades de Cuidado Intensivo Pediátrico (UCIP). Se recomienda que los pacientes con sospecha de infección o

infección confirmada por SARS-CoV-2/COVID-19 se adhieran a los mismos criterios de internación en UCIP.

#### Fuerte a favor

- Se recomienda hospitalizar a los pacientes pediátricos con condiciones de vulnerabilidad social.

#### Fuerte a favor

### VI.4.2. ¿Se le debe ofrecer algún tratamiento farmacológico a adolescentes o niños enfermos con enfermedad leve por SARS-CoV-2/COVID-19?

En la literatura se reporta que la mayoría de los casos en pacientes pediátricos resuelven sin complicaciones<sup>1,2</sup> y cursan con menos severidad que los adultos<sup>3,4</sup>. La causa de esta menor severidad no es clara, pero puede relacionarse con la escasa madurez y función del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2<sup>5</sup>.

De acuerdo con las últimas Guías de Tratamiento publicadas por el NIH (Instituto Nacional de Salud, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos de América hay datos insuficientes para dar recomendación a favor o en contra del uso de antivirales específicos o agentes inmunomoduladores para el tratamiento de COVID-19 en pacientes pediátricos<sup>6</sup>.

#### Punto de buena práctica:

- Los niños o adolescentes previamente sanos, que manifiesten enfermedad leve no tienen indicación de recibir tratamiento farmacológico.

### VI.4.3. ¿Qué tratamiento farmacológico se debe ofrecer a niños o adolescentes con enfermedad grave por SARS-CoV-2/COVID-19?

A pesar de que los casos descritos en pediatría tienen menor severidad que en adultos, 11% de lactantes menores de 12 meses desarrollaron enfermedad severa o crítica<sup>4</sup>. Además, en niños con coronavirus diferentes a SARS-CoV-2/COVID-19, las patologías pulmonares de base y las condiciones inmunosupresoras se asocian con mayor severidad<sup>7</sup>. En niños con otras infecciones por virus respiratorios, aquellos con comorbilidades tienen mayor severidad de la infección<sup>8</sup> y en adultos con SARS-CoV-2/COVID-19, las comorbilidades son un factor de riesgo para mortalidad<sup>3</sup>.

Aunque las Guías Españolas recomiendan la combinación de hidroxiclороquina y lopinavir/ritonavir en pacientes con neumonía<sup>9</sup>, considerando que estos medicamentos tienen diferentes mecanismos de acción, en la última actualización del pasado 12 de mayo de 2020, el Panel de Directrices para el Tratamiento de COVID-19 del NIH (Instituto Nacional de Salud, por sus siglas en inglés), de los Estados Unidos de América, publicó las Guías de Tratamiento COVID-19 que en resumen recomiendan no usar ningún medicamento para prevenir o tratar COVID-19 a menos que la persona esté participando en un estudio investigativo clínico, recomendado por su médico<sup>10</sup>.

La evidencia actual, con el estudio RECOVERY soporta el uso de dexametasona en pacientes hospitalizados con oxigenoterapia y pacientes con ventilación mecánica invasiva. En dicho estudio, se aleatorizaron 2.014 pacientes que recibieron dexametasona y 4.321 se aleatorizaron con manejo habitual. El 21,6% (454) de los pacientes asignados a dexametasona y el 24,6% (1065) del grupo con manejo habitual murieron entre los 28 días de seguimiento, ajustado por edad RR 0,83 [IC 95% 0,74 – 0,9]  $p < 0,001$ . Las reducciones en la tasa de mortalidad proporcional y absoluta variaron significativamente según el nivel de soporte respiratorio en la aleatorización, la dexametasona redujo las muertes en un tercio de los pacientes que recibían ventilación mecánica invasiva (29,0% vs. 40,7%, RR 0,65. [95% IC 0,51 a 0,82];  $p < 0,001$ ), también se redujo en un quinto de los pacientes que recibieron oxígeno sin ventilación mecánica invasiva (21,5% vs. 25,0%, RR 0,80 [IC 95% 0,70 a 0,92];  $p = 0,002$ ), pero no redujo la mortalidad en pacientes que no recibían soporte respiratorio en la aleatorización (17,0% vs. 13,2%, RR 1,22 [IC del 95%: 0,93 a 1,61];  $p = 0,14$ )<sup>11</sup>.

Los pacientes en el grupo de dexametasona tuvieron una hospitalización más corta (mediana 12 vs 13 días) y una mayor probabilidad de egreso a los 28 días (RR 1,11 [95% CI 1,04 to 1,19];  $p = 0,002$ ). En resumen, en los pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, la dexametasona redujo la mortalidad a 28 días entre los pacientes que reciben ventilación mecánica invasiva u oxígeno, pero no entre los pacientes que no reciben soporte respiratorio<sup>11</sup>.

### **Cloroquina / hidroxiclороquina**

Inicialmente, se hizo una evaluación *in-vitro* de la cloroquina a partir de un aislamiento clínico de SARS-CoV-2/COVID-19. Los autores concluyen que este medicamento es altamente efectivo en el control de la infección *in-vitro*, y debe evaluarse en estudios clínicos en pacientes<sup>12</sup>.

El 17 de febrero, 2020 el consejo de estado de China sostuvo una reunión informativa indicando que, en estudios clínicos multicéntricos conducidos en China, resultados preliminares sugieren que el fosfato de cloroquina es eficaz y tiene aceptable seguridad en el tratamiento de SARS-CoV-2/COVID-19<sup>13</sup>.

Algunas guías españolas recomiendan el uso de hidroxiclороquina con o sin lopinavir/ritonavir en pacientes inmunosuprimidos, aun en ausencia de neumonía<sup>9</sup>. Por otra parte, un consenso de expertos de un grupo multicéntrico colaborativo del Departamento de Ciencia y Tecnología de la Provincia de Guangdong describen que el tratamiento con cloroquina en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19 puede aumentar la tasa de cura y reducir estancia hospitalaria<sup>14</sup>.

Posteriormente, una revisión sistemática de la eficacia y seguridad de cloroquina para el tratamiento de SARS-CoV-2/COVID-19 concluyó que existe evidencia preclínica de efectividad contra SARS-CoV-2/COVID-19, y amplia experiencia con este medicamento para otras indicaciones, lo que justifi-

ca su uso en emergencias como intervención no registrada<sup>15</sup>. Aunque existe suficiente experiencia con este medicamento en pediatría para el manejo de malaria así como de enfermedades autoinmunes, y amplios fundamentos teóricos de su posible mecanismo de acción contra SARS-CoV-2/COVID-19<sup>16</sup>, no hay a la fecha ningún estudio en población pediátrica que demuestre efectividad de este medicamento para la infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

La hidroxiclороquina es un medicamento con menor toxicidad que la cloroquina, con el cual se tiene experiencia en pediatría por su uso crónico en pacientes reumatológicos<sup>17</sup>. Al igual que la cloroquina ha demostrado efectividad para inhibir SARS-CoV-2/COVID-19 *in vitro*<sup>18</sup>, y está recomendado en guías de hospitales locales en España<sup>8</sup>.

La FDA (Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos, por sus siglas en inglés) emitió el pasado 28 de marzo de 2020 una Autorización de Uso de Emergencia (EUA, por sus siglas en inglés) para uso temporal durante la pandemia de SARS-CoV-2/COVID-19 para el tratamiento del virus en pacientes hospitalizados cuando los ensayos clínicos aún no estén disponibles, o cuando la participación en los mismos no sea factible. Por lo anterior, advierten al público que la hidroxiclороquina y la cloroquina, ya sea solas o en combinación con azitromicina, cuando se utilizan en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 deberían limitarse a entornos de ensayos clínicos o para el tratamiento de determinados pacientes hospitalizados conforme a la EUA<sup>20</sup>.

En Colombia, el pasado 23 de abril de 2020, el INVIMA (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos), ante la solicitud hecha por el Ministerio de Salud y Protección Social a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora del Invima, sobre la evaluación de indicaciones para los principios activos cloroquina e hidroxiclороquina, en la atención de pacientes con COVID-19, emitió un comunicado informando que a la fecha no hay evidencias científicas que comprueben la efectividad de la cloroquina e hidroxiclороquina en el tratamiento del COVID-19. Consideró aceptable el uso de la hidroxiclороquina y la cloroquina en el ámbito hospitalario en pacientes con COVID-19, siempre y cuando se encuentren bajo el criterio médico, preferiblemente en ensayos clínicos, y supeditado al surgimiento de nueva información científica. Por esto, el INVIMA, a través de la Sala Especializada mencionada, no recomienda, por el momento, la inclusión en el registro sanitario de las indicaciones para el manejo hospitalario por la enfermedad COVID-19, por el contrario, considera pertinente agregar los medicamentos cloroquina, e hidroxiclороquina, en la lista UNIRS (medicamentos con usos no incluidos en el registro sanitario)<sup>19</sup>.

El pasado 24 de abril de 2020, la FDA (Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos, por sus siglas en inglés), emitió un aviso de seguridad acerca de los graves pro-



blemas del ritmo cardiaco en pacientes que están sufriendo de COVID-19 y que han recibido tratamiento con hidroxiquina o cloroquina, a menudo en combinación con azitromicina y otros medicamentos que prolongan el intervalo QT. De igual forma la cloroquina y la hidroxiquina se han asociado a taquicardia y fibrilación ventricular, y en algunos casos con la muerte. Esta combinación de medicamentos se está haciendo incluso para pacientes ambulatorios. Hasta el momento no se ha demostrado que la hidroxiquina y la cloroquina sean seguras y eficaces para el tratamiento o la prevención de infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

Aunque los estudios in vitro realizados con hidroxiquina y cloroquina muestran una eficacia in-vitro en el control de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, los estudios realizados en pacientes no mostraron beneficio para recomendar su uso, de acuerdo con el estudio RECOVERY según información divulgada el pasado 5 de junio de 2020<sup>11</sup>. Finalmente, la FDA posterior a la revisión de la nueva evidencia revocó la autorización de Uso de Emergencia (EUA, por sus siglas en inglés) el 15 de junio 2020 dado que se consideró que los beneficios no superan los riesgos conocidos y potenciales. (<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-chloroquine-and>)

Existen muchos protocolos de estudio que se pueden consultar en la página web [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), que están evaluando este uso en particular.

### **Lopinavir/ritonavir**

Inicialmente, las pocas publicaciones respecto al tratamiento de SARS-CoV-2/COVID-19 en pediatría indicaron el uso de lopinavir/ritonavir, aunque su eficacia y seguridad en niños con SARS-CoV-2/COVID-19 es incierta<sup>21,22</sup>. Este medicamento es un inhibidor de proteasa, que inhibe la proteinasa principal del CoV, interrumpiendo su replicación<sup>15</sup>.

Durante la epidemia de SARS en el 2003, dos estudios sugirieron respuestas clínicas favorables con el uso de lopinavir/ritonavir. En uno de ellos, los pacientes tratados con lopinavir/ritonavir y ribavirina tuvieron menos SDRA o muerte que aquellos tratados sólo con ribavirina (2.4% vs. 28.8%)<sup>23</sup>. En el otro estudio, la evaluación retrospectiva de una cohorte de pacientes con SARS, demostró que la adición temprana de lopinavir/ritonavir a la terapia estándar se asoció con reducción en la tasa de muerte (2.3%) e intubación (0%) en comparación con una cohorte apareada que recibió tratamiento estándar (15.6% y 11%, respectivamente,  $P < 0.05$ )<sup>24</sup>. Sin embargo, en una revisión sistemática reciente fue imposible obtener conclusiones que respalden el uso de este medicamento debido a posibles sesgos de selección en los estudios<sup>25</sup>.

El único ensayo clínico aleatorizado publicado hasta la escritura de este consenso no demuestra utilidad en mejoría clínica cuando es utilizado en monoterapia. Sin embargo, en el aná-

lisis de intención a tratar modificado y en algunos desenlaces secundarios su uso fue favorable (débil asociación)<sup>26</sup>.

El Panel de las Directrices de Tratamiento COVID-19 del NIH de los Estados Unidos de América en su última actualización del 12 de mayo de 2020 emite recomendación en contra del uso de lopinavir/ritonavir u otros inhibidores de proteasa debido a su farmacodinamia desfavorable y a datos de ensayos clínicos negativos<sup>6</sup>.

El estudio RECOVERY concluye que no existe beneficio clínico del uso de lopinavir/ritonavir en pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 según información publicada el 29 de junio de 2020<sup>11</sup>.

### **Azitromicina**

Respecto a la azitromicina, existen dos estudios que sugieren utilidad en la reducción de la carga viral. El primero es un ensayo clínico realizado en Francia en 36 pacientes con COVID-19, en el cual la adición de azitromicina a hidroxiquina en 6 pacientes fue significativamente más eficiente en la eliminación viral en comparación de la terapia estándar o la monoterapia con hidroxiquina<sup>27</sup>. El segundo es un estudio observacional que reporta una serie de 80 pacientes con COVID-19 que recibieron terapia combinada con hidroxiquina y azitromicina, sin grupo comparador. El 97.5% de ellos tuvo cultivos negativos de muestras respiratorias en el día 5 posterior a inicio de tratamiento, y el 93% tuvo PCR negativo al día 8<sup>28</sup>. A pesar de que esta información sugiere utilidad al reducir la excreción viral, ambos estudios tienen deficiencias metodológicas. ~~y no existen datos clínicos lo suficientemente robustos que nos permitan recomendar esta combinación a pacientes con COVID-19. Podría considerarse su uso en protocolos de investigación mientras se publica más información que avale su uso.~~

Es importante también tener presente que hasta el momento la azitromicina no tiene aprobación por la FDA para el manejo de pacientes con COVID-19<sup>20</sup>. El Panel de las Directrices de Tratamiento COVID-19 del NIH de los Estados Unidos de América emite recomendación en contra del uso de la combinación de hidroxiquina más azitromicina debido al potencial de toxicidad, con excepción del contexto de un experimento clínico<sup>6</sup>.

Luego de la revisión de 3 ensayos clínicos aleatorizados, que incluyeron un total de 8722 pacientes (7762 de ellos con enfermedad severa pertenecientes al ensayo RECOVERY), en los cuales el uso de azitromicina fue comparado contra el estándar de cuidado sin azitromicina, se encontró que la azitromicina probablemente no reduce la mortalidad, RR 1,01 (IC 95%CI 0,92 a 1,1); RD 0,2% (95%CI -1,3% a 1,6%); probablemente no reduce los requerimientos de la ventilación mecánica RR 0,94 (IC 95% 0,79 a 1,14); RD -1% (IC 95% -3,6% a 2,4%); y no mejora el tiempo de resolución de los síntomas RR 1,01 (IC95% 0,98 a 1,05); RD 0,6% (IC95% -1,2% a 3%)<sup>29</sup>.

Finalmente, el pasado 14 de diciembre de 2020 el estudio RECOVERY publicó que no encontró beneficio de la azitromicina en los pacientes hospitalizados por infección por SARS-CoV-2/COVID-19. No se emitió posicionamiento alguno respecto al uso ambulatorio de azitromicina. <https://www.recoverytrial.net/news/recovery-trial-finds-no-benefit-from-azithromycin-in-patients-hospitalised-with-covid-19>.

### **Ivermectina**

Respecto a la ivermectina para tratar la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, se cuenta con un estudio in vitro que demostró que la ivermectina redujo el ARN viral 5.000 veces en un curso de 48 horas y redujo en un 99,8% el RNA viral en comparación con los cultivos celulares tratados con Dimetilsulfóxido (DMSO)<sup>30</sup>. En la literatura se encontraba disponible un reporte en preimpreso de un grupo de autores de quienes previamente se han conocido otras publicaciones con relación a Hidroxicloroquina y macrólido para uso en la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, y que fueron retiradas de la revista por no permitir acceso y auditoría de los datos. A la fecha no se han publicado ensayos clínicos aleatorizados que demuestren su eficacia en humanos con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 por lo que no existe suficiente evidencia para emitir una recomendación acerca de su uso y la FDA no ha emitido autorización para uso de emergencia en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19. (<https://www.fda.gov/animal-veterinary/product-safety-information/preguntas-mas-comunes-el-covid-19-y-la-ivermectina-pre-vista-para-animales>)

### **Remdesivir**

In vitro, el remdesivir ha demostrado inhibir el SARS-CoV-2/COVID-19 y tener una actividad superior frente a lopinavir/ritonavir en MERS-CoV<sup>31</sup>. En el modelo animal (ratón), el remdesivir también demostró potencial para el tratamiento de MERS-CoV<sup>32</sup>. Este medicamento se ha utilizado con buenos resultados en el primer caso de SARS-CoV-2/COVID-19 en Estados Unidos<sup>33</sup> y actualmente se encuentra en ensayos clínicos en humanos. Es un tratamiento experimental no autorizado ni disponible en Colombia. De acuerdo con datos preliminares de experimentos clínicos el Panel de Guías de Tratamiento de COVID-19 del NIH de los Estados Unidos, recomienda el uso de remdesivir para el tratamiento de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en pacientes hospitalizados con enfermedad severa definida por la SpO<sub>2</sub>  $\leq$  94% al aire ambiente (a nivel del mar), con requerimiento de oxígeno suplementario, ventilación mecánica, u oxigenación de membrana extracorpórea (ECMO)<sup>6</sup>.

El remdesivir está disponible para su uso en Estados Unidos a través de una autorización de uso de emergencia desde el pasado 1 de mayo de 2020, en experimentos clínicos, o a través de un programa de acceso de emergencia en niños y mujeres gestantes. Y finalmente fue aprobado el pasado 22 de octubre por la FDA para su uso en adultos y pacientes pediátricos

de 12 años o más de edad y con un peso de al menos 40 K para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que requiera hospitalización. Para la población pediátrica autorizó el uso de emergencia en pacientes que pesen de 3.5 K a menos de 40 K, o en pacientes pediátricos hospitalizados menores de 12 años y que pesen al menos 3.5 K. Siguen en curso los ensayos clínicos acerca de la seguridad y eficacia de remdesivir en población pediátrica. (<https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/remdesivir-veklury-approval-treatment-covid-19-evidence-safety-and-efficacy>)

El remdesivir no está aprobado por la FDA, y está disponible para su uso en Estados Unidos a través de una autorización de uso de emergencia, en experimentos clínicos, o a través de un programa de acceso de emergencia en niños y mujeres gestantes. El Panel recomienda no usar remdesivir para el tratamiento de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 leve o moderada fuera de un ensayo clínico (6). No hay estudios en población pediátrica acerca del uso de remdesivir para el manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

El 15 de octubre de 2020, se publicaron los resultados provisionales del ensayo Solidaridad. Se ha concluido que los cuatro tratamientos evaluados (remdesivir, hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir e interferón) tenían efectos escasos o nulos en la mortalidad general, la iniciación de la respiración mecánica y la duración de la hospitalización en pacientes ingresados. El Panel de Guías de Tratamiento de COVID-19 del NIH de los Estados Unidos recomienda no usar remdesivir para el tratamiento de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 leve o moderado fuera de un ensayo clínico<sup>6</sup>. No hay estudios en población pediátrica acerca del uso de remdesivir para el manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

### **Interferón**

Respecto al interferón, las recomendaciones emitidas por el centro nacional de investigaciones clínicas en salud infantil de la República China, soportan el uso de Interferón a2b nebulizado<sup>5</sup>. Además, el documento técnico del manejo clínico de pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 avalado por la Asociación Española de Pediatría, Sociedad Española de Infectología Pediátrica, Sociedad y Fundación Española de Cuidados Intensivos Pediátricos, recomiendan el uso de interferón tipo I en adultos (Interferón a2b nebulizado o interferón  $\beta$ 1B)<sup>21</sup>. Existen datos in-vitro del efecto anti SARS del interferón tipo I<sup>25</sup>. Sin embargo, no existe una recomendación homogénea para el uso de este medicamento, y la revisión sistemática para el tratamiento de SARS determina que los efectos del interferón a no son concluyentes<sup>25</sup>. Además, un estudio clínico aleatorizado no soporta el uso de interferón  $\beta$ -1a en el manejo de síndrome de distrés respiratorio agudo<sup>34</sup>. Cabe anotar que este medicamento no está aprobado para su uso en menores de 18 años, ni para esta indicación, por el INVIMA. No se recomienda su uso de rutina en este grupo de pacientes.

Más recientemente el pasado 12 de mayo de 2020, El Panel de Directrices de Tratamiento de COVID-19 del NIH de los Estados Unidos emitió recomendación en contra del uso de interferones para el tratamiento de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 excepto en el contexto de un ensayo clínico, debido a la falta de eficacia en el tratamiento del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS, por sus siglas en inglés), en el Síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS, por sus siglas en inglés) y por toxicidad<sup>6</sup>.

### Plasma

El plasma de pacientes convalecientes es una estrategia con potencial terapéutico<sup>35</sup>. Sin embargo, hasta este momento no existe evidencia suficiente para hacer recomendación a favor o en contra de su uso en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Algunos pacientes críticos con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 tienen un perfil de citoquinas sugestivo de linfocitosis hemofagocítica (HLH). En ellos, el uso de tocilizumab (bloqueador selectivo de IL-6) tiene potencial terapéutico<sup>36</sup>. Sin embargo, hasta este momento no existe evidencia suficiente para hacer recomendaciones a favor o en contra de su uso en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19. En población pediátrica no hay evidencia de ningún experimento clínico con respecto al uso de plasma convaleciente para el manejo de infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

En la actualidad con los datos del estudio RECOVERY publicado el pasado 15 de octubre 16 de junio de 2020, realizado en adultos, se recomienda no usar hidroxiclороquina, cloroquina, remdesivir, interferón y lopinavir/ritonavir en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en estado leve, moderado, grave o crítico. No se tienen suficientes datos para aconsejar o desaconsejar el uso de ivermectina, tocilizumab, azitromicina en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que se encuentren en estado leve, moderado, grave o crítico de la enfermedad. En población pediátrica no existe a la fecha ningún estudio que demuestre efectividad o eficacia de cualquiera de los medicamentos listados con potencial antiviral contra la infección por SARS-CoV-2/COVID-19. (<https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>)

### Tocilizumab e inhibidores de IL-6

La revisión más reciente de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) sobre tratamientos para la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, referencia 8 estudios clínicos aleatorizados en los cuales se comparó el tocilizumab contra la atención estándar y otras intervenciones; 6 estudios evaluaron mortalidad como desenlace, la mayoría de estos incluyendo pacientes hospitalizados y con enfermedad severa, con tasas de mortalidad en el brazo control entre 8 y 35,7%. Los resultados reportados por la revisión sistemática realizada por la OPS muestran una reducción de la mortalidad con un RR de 0,87 (IC 95% 0,73 a 1,04) y un RD -2,1% (IC 95% - 4,3%

a 0,6%). En dichos estudios, se encontró un riesgo de sesgo alto, con un nivel de imprecisión también alto, clasificándose como evidencia de baja certeza. Con respecto a los requerimientos de ventilación mecánica, en 6 estudios que incluyeron un total de 1.700 pacientes adultos, para una mediana de 28 días de seguimiento, se encontró reducción de la necesidad de ventilación mecánica invasiva con un RR de 0,77 (IC 95% 0,66 a 0,90) y RD -4% (IC 95% -5,9% a -1,7%), con riesgo de sesgo alto (ausencia o inadecuado cegamiento de participantes en el estudio), clasificándose como evidencia de certeza moderada. Con respecto a tiempo de resolución de síntomas, (3 estudios) y eventos adversos (7 estudios), la intervención con tocilizumab no mostró mejoría en el tiempo de resolución de síntomas, RR 1,04 (IC 95% 0,96 a 1,12) ni incremento de eventos adversos RR 0,87 (IC 95% 0,72 a 1,05), clasificándose como evidencia de baja certeza y de moderada certeza respectivamente<sup>29</sup>.

Con los datos anteriores, la conclusión sobre tocilizumab en el documento referenciado, es que dicho medicamento “podría reducir la mortalidad y probablemente reduce los requerimientos de ventilación invasiva sin un incremento importante en efectos adversos severos” en población adulta<sup>29</sup>.

Con respecto al tocilizumab y su uso en pacientes pediátricos, no hay revisiones sistemáticas ni Estudios Clínicos Aleatorizados sobre uso de tocilizumab para infección por SARS-CoV-2/COVID-19 aguda. En agosto de 2020 se publicaron las Guías para el uso de inmunomoduladores en pediatría en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 aguda, enfocadas exclusivamente en pacientes con enfermedad grave, sin SIMS-TAC<sup>37</sup>. Las recomendaciones realizadas fueron basadas en la evidencia disponible hasta dicho período y en el criterio de expertos (panel multidisciplinario de médicos y farmacéuticos de subespecialidades pediátricas).

Con respecto a los inhibidores de la IL-6, la recomendación del panel fue considerar su uso en el manejo de pacientes pediátricos críticos con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 aguda, en el contexto de ensayos clínicos. El panel de expertos favorece el uso de tocilizumab por encima de otros inhibidores de la IL-6, dada la experiencia previa con dicho medicamento en población pediátrica, con aprobación para su uso en pediatría por la FDA, aunque con otras indicaciones diferentes a infección por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>38</sup>.

Como conclusión, con respecto al uso de inhibidores de la IL-6, como el tocilizumab, en pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, no hay hasta el momento evidencia que permita realizar una recomendación. Su uso en pediatría debe estar supeditado al enrolamiento en ensayos clínicos.

### Vitamina C

De acuerdo con la revisión actualizada a enero 13 de 2021, existen 2 ensayos clínicos controlados acerca del uso de vitamina C endovenosa en pacientes adultos con infección severa

por SARS-CoV-2/COVID-19. En el primero de ellos, Zhang y colaboradores, compararon la administración aleatoria no ciega de dosis altas de vitamina C endovenosa en una proporción 1:1 con placebo en un total de 54 pacientes. No se encontró diferencia entre los dos grupos en los días libres de ventilación mecánica, sin embargo, los pacientes en el grupo que recibieron altas dosis de vitamina C endovenosa mostraron un aumento constante en la relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, siendo para el día 7 de 229 mmHg vs 151 mmHg para el grupo que recibió placebo. Los pacientes con un puntaje SOFA  $\geq 3$  en el grupo de tratamiento mostraron una reducción significativa en la mortalidad a los 28 días ( $p = 0,05$ ) en el análisis de sobrevida univariado. Los niveles de IL-6 en el grupo que recibió tratamiento fueron menores en comparación con el grupo placebo (19,42 vs 158; IC 95% - 301,71 a -29,79;  $p = 0,04$ ) al día 7<sup>39</sup>.

En otro estudio realizado por Kumari y colaboradores, se comparó el uso en etiqueta abierta aleatorizado de una dosis de 50 mg/k/día de vitamina C intravenosa o terapia estándar para pacientes con infección severa por SARS-CoV-2/COVID-19 atendidos en un hospital de tercer nivel de atención. No hubo diferencias entre los grupos en cuanto al uso de antipiréticos, dexametasona y antibióticos profilácticos. Los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 quienes recibieron vitamina C endovenosa estuvieron libres de síntomas más tempranamente ( $7,1 \pm 1,8$  vs.  $9,6 \pm 2,1$  días, con valor de  $p < 0,0001$ ) y pasaron menos días en el hospital ( $8,1 \pm 1,8$  vs.  $10,7 \pm 2,2$  días, valor de  $p < 0,0001$ ) comparados con aquellos quienes recibieron únicamente terapia estándar. Sin embargo, la diferencia global respecto de la necesidad de ventilación mecánica y mortalidad entre el brazo de la intervención y el de placebo no fue estadísticamente significativa<sup>40</sup>.

De acuerdo con la revisión sistemática realizada por la OPS<sup>29</sup> ambos estudios tienen limitaciones y sesgo alto para comparar entre los grupos desenlaces como mortalidad, requerimiento de ventilación mecánica, tiempo de resolución de síntomas, infección y eventos adversos, por lo que el grado de certeza es muy bajo para los primeros 3 desenlaces, excepto para el de desarrollo de infección sintomática y eventos adversos, ya que no hay información al respecto.

### Vitamina D

Existen 3 ensayos clínicos controlados que buscan indagar el beneficio de la administración de vitamina D en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

En el primer estudio, Entrenas Castillo y colaboradores, publicaron un ensayo en el que se enrolaron 76 pacientes consecutivos hospitalizados con infección respiratoria aguda por SARS-CoV-2/COVID-19, que al ingreso tenía un puntaje  $> 1$  en la escala de severidad CURB65. Se realizó administración en proporción 2:1 de calcifediol, dosis al día 0 de 0,532 mg, seguida de dosis de 0,266 mg en los días 3 y 7, continuando con dosis semanal hasta el alta, o el ingreso a la UCI. Todos recibieron manejo adicional con hidroxiclороquina y azitro-

micina por 5 días. Un total de 50 pacientes adultos fueron tratados con calcifediol, mientras que 26 no lo recibieron. Uno de los tratados requirió ingreso a UCI (2%), mientras que de los 26 no tratados, 13 requirieron ingreso a UCI (50%),  $p < 0,001$ . El análisis univariado estimó un OR para ingreso a UCI en pacientes con calcifediol vs no calcifediol de 0,02 (IC 95% de 0,002 – 0,17). El análisis multivariado estimó un OR para ingreso a UCI en pacientes con calcifediol vs no calcifediol (ajustado por hipertensión y Diabetes mellitus tipo 2) de 0,03 (IC 95%: 0,003-0,25). De los pacientes tratados con calcifediol, ninguno murió, y todos fueron egresados sin complicaciones. Los 13 pacientes no tratados con calcifediol, quienes no ingresaron a UCI, fueron egresados, al igual que 11 de los 13 que sí ingresaron a UCI. Dos de los pacientes ingresados a UCI fallecieron. No mencionan acerca del uso de esteroides en los dos grupos y no se realizó medición basal o posterior al manejo de niveles de vitamina D<sup>41</sup>.

Rastogi y colaboradores, desarrollaron un experimento aleatorizado, controlado con placebo en individuos asintomáticos o con síntomas leves de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 confirmada por detección de ARN, quienes tuvieran deficiencia de vitamina D (25(OH) D  $< 20$  ng/ml). Los pacientes fueron aleatorizados a recibir diariamente 60000 UI de colecalciferol (nanogotas orales) por 7 días con el objetivo terapéutico de obtener niveles de 25(OH) D  $> 50$  ng/ml (grupo de intervención) o placebo (grupo control). Fueron excluidos los pacientes que necesitaban ventilación invasiva o que tuvieran comorbilidades significativas<sup>42</sup>.

Los niveles de 25(OH)D fueron evaluados al día 7, y la suplementación con colecalciferol fue continuada para aquellos con niveles de 25(OH)D  $< 50$  ng/ml en el brazo de intervención. Se realizaron mediciones periódicas del ARN de SARS-CoV-2 y de marcadores inflamatorios como fibrinógeno, dímero D, procalcitonina, proteína C reactiva y ferritina. El desenlace por medir fue la proporción de pacientes con ARN para SARS-CoV-2 negativo antes del día 21, y el cambio en los marcadores inflamatorios. Un total de 40 individuos positivos para ARN de SARS-CoV-2 fueron aleatorizados; 16 en el grupo de intervención y 24 en el grupo de control. Los niveles séricos basales de 25(OH) D fueron de 8,6 (7,1 a 13,1) en el grupo de intervención y 9,54 (8,1 a 12,5) ng/ml en el grupo control ( $p = 0,730$ ). Diez de los 16 pacientes pudieron lograr niveles de 25(OH)D  $> 50$  ng/ml para el día 7, y otros dos para el día 14. Los niveles de vitamina D fueron de 51,7 (48,9 a 59,5) ng/ml en el grupo de intervención, y de 15,2 (12,7 a 19,5) ng/ml en el grupo control ( $p < 0,001$ ). Diez de los participantes en el grupo de intervención (62,5%), y 5 de los participantes en el grupo control (20,8%) ( $p < 0,018$ ) fueron documentados como ARN negativos. Los niveles de fibrinógeno disminuyeron significativamente con la suplementación de colecalciferol (diferencia entre los grupos 0,70 ng/ml;  $p = 0,007$ ) a diferencia de otros biomarcadores inflamatorios. En conclusión, una mayor proporción de individuos con deficiencia de vitamina D con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se volvieron negativos para el ARN del SARS-CoV-2

con una disminución significativa del fibrinógeno con la suplementación de colecalférol en dosis altas, pero no de los otros biomarcadores<sup>42</sup>.

Por último, Murai IH, Fernandes AL, Rodrigues Pereira RM et al, publicaron un ensayo en el que se comparó la suplementación con dosis única de 200.000 UI de vitamina D3 con placebo en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID19 severa. En total participaron 114 pacientes en el grupo de intervención, y 118 pacientes en el grupo control. Los resultados encontraron que la administración de vitamina D3 fue segura y efectiva en incrementar los niveles séricos de 25OH vitamina D, pero no redujo significativamente los días de estancia hospitalaria (HR 1.12) ni cualquiera de los otros desenlaces clínicamente relevantes comparados con placebo, entre los que se incluyen mortalidad, ingreso a UCI, tiempo de estancia en UCI, requerimiento de ventilación mecánica, creatinina, calcio, proteína C reactiva y dímero D<sup>43</sup>.

De acuerdo con la revisión sistemática realizada por la OPS<sup>29</sup>, los dos primeros estudios tienen limitaciones y sesgo alto para comparar entre los grupos desenlaces como mortalidad, requerimiento de ventilación mecánica, tiempo de resolución de síntomas, presencia de infección sintomática y eventos adversos, mientras que en el tercer estudio el sesgo fue bajo para los mismos desenlaces. Sin embargo, el grado de certeza en general de la evidencia es bajo para mortalidad, requerimiento de ventilación mecánica y eventos adversos.

## Zinc

Se han realizado 2 experimentos clínicos controlados en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 tanto leves como críticos.

En el primer estudio, Hassan et al, bajo el supuesto que la deficiencia de zinc contribuye a la pérdida del gusto y el olfato en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, propusieron evaluar los niveles de zinc en pacientes con diferentes severidades de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 con y sin disfunción olfatoria, y adicionalmente, evaluar el efecto de la administración de zinc en la recuperación de la disfunción del olfato. Se incluyeron 134 pacientes con infección confirmada por RT-PCR para SARS-CoV-2. Se tomaron los niveles séricos de zinc para todos los pacientes infectados. De estos, 105 pacientes fueron detectados con anosmia y/o hiposmia, quienes fueron categorizados en forma aleatoria en dos grupos. El primer grupo incluyó 49 pacientes que recibieron zinc, y un segundo grupo de 56 pacientes que no recibieron zinc. Se hizo seguimiento de todos los pacientes hasta la recuperación del olfato y el gusto, así como se estableció el tiempo que tarda la completa recuperación de los síntomas de infección por SARS-CoV-2/COVID-19. En 105 casos (78,4%) se encontraron alteraciones olfatorias. Los niveles séricos de zinc no fueron diferentes en los diferentes subgrupos sin importar la severidad de la enfermedad o la presencia o ausencia de disfunción olfatoria y/o gustatoria, ( $p > 0,05$ ). La duración media de la

recuperación de la función olfatoria y/o gustatoria fue menor en forma significativa en aquellos que recibieron zinc que en aquellos que no lo recibieron ( $p < 0,001$ ), sin que difiriera la recuperación completa de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 entre los grupos ( $p > 0,05$ )<sup>44</sup>.

Abd-Elsalam y col, evaluaron el efecto de combinar la cloroquina/hidroxicloroquina con el zinc en el tratamiento de pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 a través de un ensayo clínico aleatorizado realizado en 3 hospitales universitarios de Egipto. Se enrolaron 191 pacientes con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 los cuales fueron aleatorizados a dos grupos: 96 pacientes pertenecen al grupo I que recibió hidroxycloroquina y zinc, y 95 pacientes al grupo II que sólo recibió hidroxycloroquina. Los objetivos primarios fueron recuperación dentro de 28 días, necesidad de ventilación mecánica, y muerte. No se encontraron diferencias después de 28 días en la recuperación clínica, ni en la necesidad de ventilación mecánica y tampoco en la tasa de mortalidad global entre los dos grupos. Los suplementos de zinc no mejoraron la eficacia clínica de la hidroxycloroquina<sup>45</sup>.

De acuerdo con la revisión sistemática realizada por la OPS<sup>29</sup>, ambos estudios tienen limitaciones y sesgo alto para comparar entre los grupos desenlaces como mortalidad, requerimiento de ventilación mecánica, tiempo de resolución de síntomas, infección y eventos adversos, por lo que el grado de certeza es muy bajo para los primeros 3 desenlaces, excepto para el de desarrollo de infección sintomática y eventos adversos, ya que no hay información al respecto.

En conclusión, tanto para el uso de vitamina C, como de vitamina D y zinc, existe incertidumbre sobre los posibles riesgos y beneficios en el manejo de infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

## Recomendación

- Se recomienda usar dexametasona en los pacientes con infección por SARS-CoV2/COVID-19 que requieran oxigenoterapia, preferiblemente después de 7 días de inicio de los síntomas, con una duración máximo de 10 días\*.

### Fuerte a favor

- \* En caso de alta hospitalaria suspender.

- Se recomienda no usar en la práctica clínica hidroxycloroquina o cloroquina en el manejo de pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

### Fuerte en contra

- Se recomienda no usar lopinavir/ritonavir en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

### Fuerte en contra

- Se recomienda no usar azitromicina en el manejo de pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

### Fuerte en contra

- Se sugiere que el uso de tocilizumab como inmunomodulador en el manejo de la infección crítica por SARS-CoV2/COVID-19 se considere sólo en escenarios de experimentos clínicos aprobados.

#### **Débil a favor**

- Se sugiere que el uso de ivermectina como antiviral en el manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se considere solo en escenarios de experimentos clínicos ambulatorios u hospitalarios aprobados.

#### **Débil a favor**

- No se emite recomendación a favor o en contra de la administración de vitamina C, vitamina D y /o zinc, en pacientes con infección por SARS-CoV2/COVID-19.

~~— No se emite recomendación a favor o en contra de administración de otros medicamentos a los ya mencionados (ivermectina, tocilizumab, azitromicina) en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19.~~

#### **Puntos de buena práctica:**

- En caso de no disponibilidad de dexametasona se pueden utilizar dosis equivalentes de metilprednisolona, hidrocortisona o prednisolona, como se muestra:
  - Dexametasona 0,15 mg/kg (máx. 6 mg) IV día, cada 24 horas
  - Hidrocortisona 2 mg/kg (máx. 150 mg) IV día, cada 8 horas
  - Metilprednisolona 2 mg/kg (máx. 32 mg) IV día, cada 6 a 12 horas
  - Prednisolona 1 mg/kg (máx. 40 mg) VO día, cada 24 horas
- Se aconseja administrar ivermectina como profilaxis de infección por *Strongyloides stercoralis* antes del uso mencionado de dexametasona
- Considere el uso de corticoides con otras indicaciones diferentes a infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en las cuales estos sean eficaces (crisis asmática, shock séptico con uso de dosis altas de vasopresores, insuficiencia adrenal).

~~— Se aconseja que los medicamentos diferentes a dexametasona que se vayan a usar en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se administren dentro de un protocolo de investigación.~~

~~— Se aconseja administrar ivermectina como desparasitante antes del uso mencionado de dexametasona.~~

### **VI.4.4. ¿Cuáles son las intervenciones terapéuticas adicionales para realizar en niños y adolescentes de acuerdo con la clasificación de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19?**

Hasta la fecha no existen estudios ni reportes de grandes series de casos en pediatría que permitan hacer unas recomendaciones basadas en investigación directa de casos con

el virus. La mayoría de la información a continuación se considera puntos de buena práctica clínica basados en el manejo de patologías similares y el comportamiento de otros virus en pacientes pediátricos<sup>46-49</sup>.

**Leves:** este tipo de pacientes requiere medidas de soporte generales según su edad y comorbilidades. La terapia va encaminada a mantener una adecuada nutrición e hidratación (idealmente oral). En caso de requerir hospitalización se sugiere mantener un manejo sintomático basado en hidratación, oxigenoterapia de bajo flujo si amerita (saturaciones según altitud) y control de la fiebre con medidas antipiréticas, idealmente acetaminofén.

**Graves:** este grupo de pacientes en la mayoría de los casos requieren manejo hospitalario. En estos pacientes se debe encaminar esfuerzos a descartar complicaciones, como desbalances hidroelectrolíticos, oxigenoterapia en bajo o alto flujo, seguimiento multiorgánico y búsqueda activa de coinfecciones. En algunos casos amerita monitoría no invasiva continua por lo que serán admitidos a unidades de cuidado intensivo e intermedio. En estos escenarios se podrán utilizar medidas de soporte ventilatorio no invasivas para los casos menos graves, considerando siempre mantener bien aislado por el riesgo de aspersión de germen en el ambiente.

**Críticos:** para estos casos se debe hacer un ingreso temprano a unidades de cuidado intensivo pediátrico para soporte hemodinámico y ventilatorio invasivo de forma temprana, utilizando estrategias de soporte de SDRA como son la ventilación protectora, la restricción hídrica y el prono temprano o relajantes neuromusculares según lo amerite. El uso de esteroides tempranos continúa siendo tema de debate, en caso de utilizarlos se recomienda que sea metilprednisolona por pocos días (3-5 días). Mantener un alto índice de sospecha en las coinfecciones y complicaciones para recibir manejo de forma temprana.

#### **Recomendación**

- Se recomienda adherirse a la estrategia AIEPI- Guías de neumología en los casos leves y a las guías internacionalmente aceptadas descritas en *Surviving Sepsis Campaign* para el manejo de sepsis. Se recomienda el uso de oseltamivir en caso de sospecha de coinfección por virus de influenza A o B.

#### **Fuerte a favor**

### **VI.4.5. ¿Cuál es la utilidad de asociar antibióticos en infección confirmada por SARS-CoV-2/COVID-19?**

Existe poca evidencia en la actualidad de la frecuencia de coinfección bacteriana en SARS-CoV-2/COVID-19. Series iniciales describieron 1% en adultos, algunas con porcentajes más elevados<sup>50-51</sup>. De forma rutinaria NO se requiere manejo antibiótico<sup>50-52</sup>. El inicio de tratamiento empírico, por tanto, debe basarse en el diagnóstico clínico y considerarse ante sospecha de sobreinfección bacteriana de acuerdo con la

sospecha: neumonía adquirida en la comunidad o neumonía asociada a la atención en salud, y deberá individualizarse según factores de riesgo del paciente<sup>53</sup>.

En casos de sospecha de sobreinfección de origen comunitario deberá considerarse el uso de penicilina cristalina a 300.000 UI/kg/día IV cada 4 horas o ampicilina a 200 mg/kg/día IV cada 6 horas. En caso de tolerar la vía oral se prefiere amoxicilina a 90 mg/kg/día cada 8 horas. De acuerdo con la severidad en algunos casos considerar ampicilina/sulbactam, particularmente en compromiso respiratorio severo y sospecha de sobreinfección<sup>4</sup>.

En paciente inmunocomprometido, por ejemplo, en un paciente oncológico se debe ampliar el espectro con cefepime y dependiendo de los hallazgos de la radiografía de tórax, y características clínicas del paciente se considerará inicio de vancomicina ante sospecha de *S. aureus*. En casos severos en los que se consideró inicio de antibiótico, se debe reevaluar en las primeras 48 a 72 horas para, de acuerdo con el reporte de cultivos, reactantes de fase aguda, considerar suspender tempranamente el manejo antibiótico<sup>4,54</sup>.

### Recomendación

- Se recomienda terapia antibiótica empírica en los pacientes con sospecha de coinfección por SARS-CoV-2/COVID-19 y neumonía bacteriana acorde a guías nacionales o guías institucionales.

#### Fuerte a favor

- Se recomienda terapia antibiótica empírica en los pacientes con sospecha de coinfección por SARS-CoV-2/COVID-19 y neumonía bacteriana grave acorde a guías nacionales o institucionales para esta enfermedad, cuando no estén disponibles pruebas diagnósticas de alta precisión (PCR múltiple).

#### Fuerte a favor

### VI.4.6. ¿Cuáles son las estrategias de soporte ventilatorio y de oxigenación en infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en niños o adolescentes?

Hasta la fecha no existen estudios ni reportes de grandes series de casos que permitan hacer unas recomendaciones basadas en investigación directa de casos con este virus. La mayoría de la información a continuación se considera puntos de buena práctica clínica basados en el manejo de enfermedades similares y en el comportamiento de otros virus en pacientes pediátricos<sup>55,56</sup>.

Las estrategias ventilatorias para niños con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 mantienen las pautas habituales en el manejo del síndrome de distrés respiratorio en niños, salvo algunas consideraciones a tener en cuenta. Cuando se presente la hipoxemia (según los rangos preestablecidos por la altitud de cada ciudad), se debe brindar suplencia de O<sub>2</sub> de

manera rápida, prefiriendo los sistemas de bajo flujo o máscaras de oxígeno, si la condición clínica del niño lo permite. Los sistemas de alto flujo y la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) e invasiva deben ser administradas cuando sea necesario según la gravedad del caso.

Los niños que luego de 2 horas en el sistema de alto flujo o en VMNI, presenten intolerancia a la terapia, no mejoría o deterioro del cuadro clínico (aumento del trabajo respiratorio, aumento de secreciones, tos persistente grave o inestabilidad hemodinámica) deben ser intubados para iniciar la ventilación invasiva<sup>47</sup>.

En series de adultos se ha recomendado la intubación temprana en pacientes graves, más que las terapias de alto flujo o VMNI, por un mayor riesgo de contaminación por generación de aerosoles. La estrategia ventilatoria con los niños se basa en las recomendaciones del consenso de SDRA pediátrico (PALICC) con los objetivos de: ventilación protectora, volúmenes tidal bajos (5-8 ml/Kg), PEEP óptima que permita disminuir FiO<sub>2</sub>, presión meseta  $\leq 30$  cmH<sub>2</sub>O, driving pressure  $< 15$  cmH<sub>2</sub>O e hipercapnia permisiva en algunos casos<sup>57</sup>.

Además, se pueden aplicar distintas estrategias auxiliares para mejorar la oxigenación según el contexto del paciente, tales como sedación profunda, posición prona y bloqueo neuromuscular. El empleo de óxido nítrico inhalado (ONi) en pacientes adultos no parece aportar una mejora significativa, pero en niños es indeterminado (se puede considerar en presencia de hipertensión pulmonar o disfunción ventricular derecha)<sup>57</sup>. Las maniobras de reclutamiento y evitar los signos de sobrecarga de volumen son otras estrategias a tener en cuenta. Si a pesar de intentar todo lo anterior persiste el compromiso de la oxigenación se puede considerar la utilización de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO).

### Recomendaciones ECMO en infección por SARS-CoV-2/COVID-19

Las indicaciones de uso de la terapia con membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO) incluyen a los pacientes que se beneficien más, brindando una terapia de alta calidad, manteniendo un entorno de seguridad para el paciente y al personal de atención. La ELSO ha dado unas pautas para su uso teniendo en cuenta los recursos institucionales tanto en equipo como en personal<sup>58</sup>.

#### Consideraciones para su colocación:

Se deben preferir las canulaciones de vasos femorales versus los cervicales para evitar la exposición del personal a la vía aérea del paciente<sup>59</sup>.

#### Consideración de terapia VV<sup>58</sup>.

Se deben haber cumplido las recomendaciones para manejo de SDRA (Prono, bloqueo neuromuscular, maniobras de reclutamiento; considerar fracaso a terapias de rescate. Con-

siderar paciente con fallo terapéutico en ventilación de alta frecuencia si está disponible antes que ECMO)

- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 60\text{mmHg}$  mayor a 6h
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 50\text{mmHg}$  mayor a 3h
- $\text{pH} < 7.2 + \text{PaCO}_2 > 80\text{mmHg}$  mayor a 6h
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \geq 150\text{mmHg}$ , pero  $\text{pH} < 7.2 + \text{PaCO}_2 > 80\text{mmHg}$  mayor a 6h

#### Consideración de terapia VA<sup>58</sup>:

Considerar en caso de lesión aguda de miocardio, miocarditis u otra afección cardiovascular que progrese a choque cardiogénico refractario. Considerar veno-arterial si el peso del paciente lo obliga, menor de 15-17 kg.

- Uso temprano antes de progreso a falla orgánica múltiple.
- Algunos pacientes van a requerir una configuración híbrida V-VA (Ej: SDRA – miocardiopatía séptica, embolia pulmonar masiva con choque cardiogénico).
- La conversión de emergencia de VV a VA en pacientes que sufren paro cardíaco durante la canulación puede aumentar el riesgo para el personal de salud, es poco probable un resultado favorable y no se recomienda.

#### Condiciones que hacen que sea poco probable que el paciente se beneficie de ECMO<sup>60</sup>:

- Gran hemorragia intracraneal con efecto de masa o necesidad de intervención neuroquirúrgica.
- Paro cardíaco hipóxico sin RCP adecuada.
- Patología cardíaca o pulmonar subyacente irreversible (y no candidato a trasplante).
- Hipertensión pulmonar y enfermedad pulmonar crónica.
- Disfunción crónica de órganos múltiples.
- Malignidad incurable.
- Receptores alogénicos de médula ósea con infiltrados pulmonares.

#### Condiciones de peor pronóstico en ECMO respiratorio<sup>60</sup>:

- Insuficiencia hepática o renal.
- Infección por tos ferina en bebés.
- Neumonía por hongos.
- Inmunodeficiencia.
- Ventilación prolongada (mayor de 10 días para adolescentes y adultos).
- SDRA-p en fase de cicatrización o fibrosis.

#### Contraindicaciones relativas<sup>60</sup>:

- Anomalías del vaso o haber sido previamente cortado o ligado para ECMO anterior.
- Infección localizada del sitio.

Al momento de la revisión de datos, la ESLO reporta que se ha realizado la terapia a 3.117 pacientes adultos con una mortalidad estimada del 47% a los 90 días en esta patología específica<sup>61</sup>. Algunas series tempranas indicaron tasas de mortalidad a 60 días más bajas<sup>62</sup>. En el momento se han completado 37 estudios relacionados con ECMO a la espera de ser publicados de más de 300 en curso<sup>63</sup>, con los cuales se podrán establecer las mejores prácticas y favorecer la selección de pacientes para esta terapia.

#### Recomendación

- Se recomienda adherirse a las recomendaciones de tratamiento de SDRA pediátrico según las guías *Pediatric acute lung injury consensus conference* (PALICC).

**Fuerte a favor**

#### VI.4.7. ¿Cuál es el criterio de curación y alta hospitalaria en niños o adolescentes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

Basados en el manejo habitual de los cuadros neumónicos y de infección respiratoria baja, los pacientes deben ser dados de alta cuando completen 12 a 24 horas afebriles, saturación de oxígeno mayor del 90% por al menos 12 horas, no presenten dificultad respiratoria ni taquicardia de acuerdo con la edad y toleren la vía oral. Además, que tengan cuidadores capaces de proveer las medidas de atención en casa y no tengan barreras significativas de acceso a la atención en salud<sup>4,47</sup>. Otros textos recomiendan hasta 3 días afebril previo a egreso, basados en recomendaciones de expertos<sup>64</sup>. Además de lo mencionado, se deben mantener las medidas de aislamiento tras el egreso de los pacientes, bajo la recomendación actual de 14 días desde el diagnóstico o hasta dos muestras de NAAT negativas<sup>47,65</sup>.

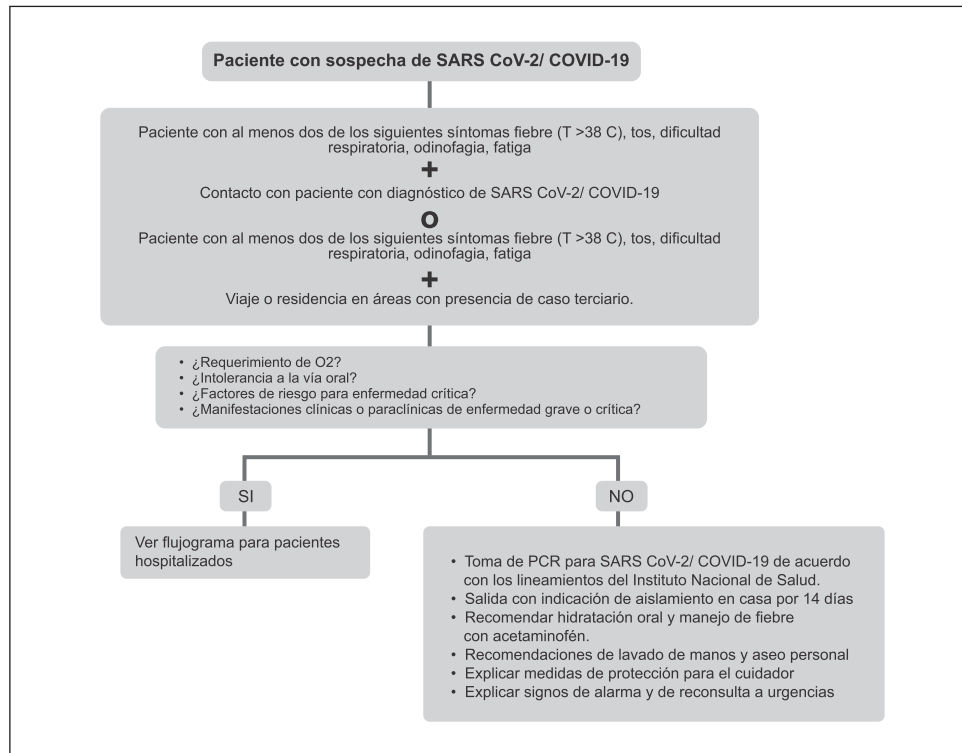
#### Recomendación

- Se recomienda que los pacientes con infección SARS-CoV-2/COVID-19 puedan ser dados de alta y continuar aislamiento en casa si cumplen los siguientes criterios:
  - ▶ Ausencia de fiebre >48 horas sin antipiréticos y
  - ▶ Mejoría clínica de los síntomas respiratorios y la hipoxemia y
  - ▶ No requiere hospitalización por otras patologías y
  - ▶ Tolerancia a la vía oral

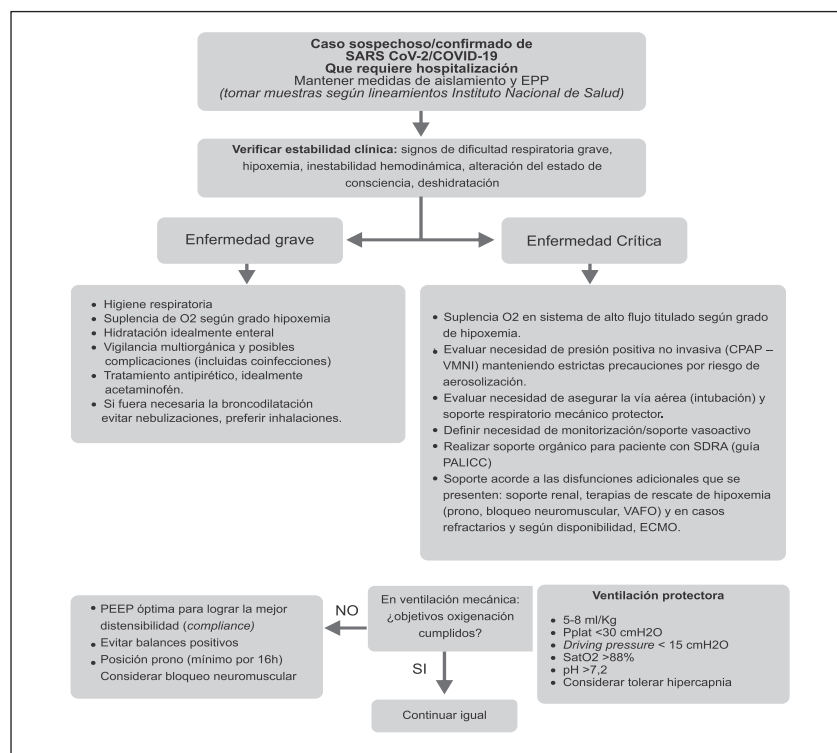
**Fuerte a favor**



### VI.4.8. ¿Cuál es el flujograma de manejo de paciente en el contexto ambulatorio con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?



### VI.4.9. ¿Cuál es el flujograma de manejo de pacientes en el contexto intrahospitalario con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?



## Referencias

- Shen K, Yang Y, Wang T, Zhao D, Jiang Y, Jin R, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World Journal of Pediatrics*. Institute of Pediatrics of Zhejiang University; 2020.
- National Health Commission of People's Republic of China. Diagnosis and treatment of pneumonia caused by novel coronavirus (trial version 4). [https://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202001/4294563ed35b43209b31739bd0785e67/files/7a9309111267475\\_a99d4306962c8bf7](https://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202001/4294563ed35b43209b31739bd0785e67/files/7a9309111267475_a99d4306962c8bf7).
- National Health Commission of People's Republic of China. Code for the diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia in children. <https://www.nhc.gov.cn/zyzj/s7653/201902/bfa758ad6add48a599bc74b588a6e89a.shtml>.
- Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: Clinical practice guidelines by the pediatric infectious diseases society and the infectious diseases society of America. Vol. 53, *Clinical Infectious Diseases*. 2011.
- Chen Z-M, Fu J-F, Shu Q, Chen Y-H, Hua C-Z, Li F-B, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr*. 2020;1-7.
- COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
- 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* [Internet]. 2020 Mar 16; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32179660>
- Ogimi C, Englund JA, Bradford MC, Qin X, Boeckh M, Waghmare A. Characteristics and outcomes of coronavirus infection in children: The role of viral factors and an immunocompromised state. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2019;8(1):21-8.
- Lopez-Medina E, Ardura MI, Siegel JD, Brock E, Sánchez PJ. 2009 influenza A in infants hospitalized at younger than 6 months. *J Pediatr*. 2012;160(4):626-631. e1.
- Resumen de las nuevas directrices de los NIH para tratamiento de COVID-19. Available from: <https://www.carenewengland.org/coronavirus/summary-nih-treatment-guidelines-espanol.cfm>
- University of Oxford (2020). RECOVERY. Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy. Available from: <http://www.recoverytrial.net>
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama* [Internet]. 2020;2019:3-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32091533>
- Maestro-de-la-Calle G, Lopez-Medrano F, Sequeira-Lopes-da-Silva JT, Caro-Teller JM, Lizaola-Hernandez M, Garrido R. Guía de tratamiento de adultos con enfermedad por Coronavirus (SARS-CoV-2) Hospital Universitario 12 de octubre. 2020.
- Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. 2020/03/14. 2020;43(3):185-8.
- Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;
- Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* [Internet]. 2020;1-2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32074550>
- Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care* [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 20]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0883944120303907>
- Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;1-12.
- Uso de los medicamentos cloroquina e hidroxiclороquina para el tratamiento de COVID-19. Available from: <https://www.invima.gov.co/uso-de-los-medicamentos-cloroquina-e-hidroxiclороquina-para-el-tratamiento-de-covid-19>
- La FDA advierte en contra del uso de la hidroxiclороquina o la cloroquina para el tratamiento del COVID-19 fuera del entorno hospitalario o de un ensayo clínico debido al riesgo de problemas con el ritmo cardíaco. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/la-fda-advierte-en-contra-del-uso-de-la-hidroxiclороquina-o-la-cloroquina-para-el-tratamiento-del>
- Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov*. 2020;6(1):1-4.
- Ministerio de Sanidad, Gobierno de España. Manejo Clínico de Pacientes con enfermedad por el nuevo coronavirus COVID 19. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Protocolo\\_manejo\\_clinico\\_ah\\_COVID-19.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Protocolo_manejo_clinico_ah_COVID-19.pdf)
- Chu CM, Cheng VCC, Hung IFN, Wong MML, Chan KH, Chan KS, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004;59(3):252-6.
- Chan K, Lai ST, Chu CM, Tsui Tam Cy MML wong. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J* 2003;9:399-406 [Internet]. [cited 2020 Mar 20]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14660806/>
- Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med*. 2006;3(9).
- Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Mar 18 [cited 2020 Mar 20]; *NEJMoa2001282*. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001282>
- Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;105949.
- Gautret P, Lagier J.C, Parola P, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: an observational study. 2020.
- Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 13 January 2021. Pan American Health Organization, 2021.
- (Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res*. 2020 Jun 1;178:104787).
- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Vol. 30, *Cell Research*. Springer Nature; 2020.
- Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020 Dec 1;11(1):1-14.
- Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020;
- Ranieri VM, Pettilä V, Karvonen MK, Jalkanen J, Nightingale P, Brealey D, et al. Effect of intravenous interferon  $\beta$ -1a on death and days free from mechanical ventilation among patients with moderate to severe acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *Jama*. 2020.
- Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA*. 2020.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-1034.
- Daniel E Dulek, Multidisciplinary Guidance Regarding the Use of Immunomodulatory Therapies for Acute COVID-19 in Pediatric Patients. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020 Aug 18; p1aa098
- [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/125276s114lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125276s114lbl.pdf)
- Zhang, J, Rao, X, Li Y, et al. High-dose vitamin C infusion for the treatment of critically ill COVID-19. 10 August 2020, PREPRINT (Version 1) available at Research Square [<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-52778/v1>]
- Kumari P, Dembra S, Dembra P, et al. (November 30, 2020) The Role of Vitamin C as Adjuvant Therapy in COVID-19. *Cureus* 12(11): e11779. doi:10.7759/cureus.11779
- Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, Alcalá Díaz JF, López Miranda J, Bouillon R, et al. "Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study". *J Steroid Biochem Mol Biol* 2020;203:105751
- Rastogi A, Bhansali A, Khare N, Suri V, Yaddanapudi N, Sachdeva N, et al. Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomised, placebo-controlled, study (SHADE study). *Postgrad Med J* 2020;postgradmedj-139065..
- Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, Pinto AJ, Goessler KF, Duran CSC, et al. Effect of Vitamin D<sub>3</sub> Supplementation vs Placebo on Hospital Length of Stay in Patients with Severe COVID-19: A Multicenter, Double-blind, Randomized Controlled Trial. *medRxiv* 2020:2020.11.16.20232397

44. Mohammed H. Hassan, Aida A. Abdelmaksoud, Ali A. Ghweil et al. Olfactory disturbances as presenting manifestation among Egyptian patients with COVID-19: Possible role of zinc, 16 November 2020, PREPRINT (Version 1) available at Research Square [https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-107577/v1]
45. Abd-Elsalam, S., Soliman, S., Esmail, E.S. et al. Do Zinc Supplements Enhance the Clinical Efficacy of Hydroxychloroquine?: a Randomized, Multicenter Trial. *Biol Trace Elem Res* (2020). https://doi.org/10.1007/s12011-020-02512-1
46. Higgs A, McGrath BA, Goddard C, Rangasami J, Suntharalingam G, Gale R, et al. Guidelines for the management of tracheal intubation in critically ill adults. *Br J Anaesth*. 2018 Feb 1;120(2):323–52.
47. Shen K, Yang Y, Wang T, Zhao D, Jiang Y, Jin R, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr* [Internet]. 2020;(0123456789). Available from: https://doi.org/10.1007/s12519-020-00343-7
48. World Health Organization (WHO). Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected [Internet]. 2020. Available from: https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected
49. World Health Organization. (2020). Surveillance case definitions for human infection with novel coronavirus (nCoV) interim guidance v1, January 2020. World Health Organization. Available from: https://apps.who.int/iris/handle/10665/330376.
50. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10223):507–13. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7
51. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. *Who* [Internet]. 2020;2019(January):12. Available from: https://www.who.int/internal-publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected%0Ahttp://apps.who.int/iris/bitstream/10665/178529/1/WHO\_MERS\_Clinical\_15\_1\_eng.pdf
52. Ministerio de Sanidad. Documento técnico Manejo clínico de pacientes con enfermedad por el nuevo coronavirus. 2020;1–36. Available from: https://www.aeped.es/sites/default/files/protocolo\_de\_manejo\_clinico\_covid-19.pdf
53. Kotula JJ, Moore WS, Chopra A, Cies JJ. Association of Procalcitonin Value and Bacterial Coinfections in Pediatric Patients With Viral Lower Respiratory Tract Infections Admitted to the Pediatric Intensive Care Unit. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2018 Nov;23(6):466–72.
54. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2020 Jun [cited 2020 Mar 20];505:190–1. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009898120301066
55. Schneider J, Sweberg T. Acute Respiratory Failure. Vol. 29, *Critical Care Clinics*. 2013. p. 167–83.
56. Friedman ML, Nitu ME. Acute respiratory failure in children. *Pediatr Ann*. 2018 Jul 1;47(7):e268–73.
57. Jouvet P, Thomas NJ, Willson DF, Erickson S, Khemani R, Smith L, et al. Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Consensus Recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. In: *Pediatric Critical Care Medicine*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 428–39.
58. Shekar K, Badulak J, Peek G, Boeken U, Dalton HJ, Arora L, et al. Extracorporeal Life Support Organization Coronavirus Disease 2019 Interim Guidelines: A Consensus Document from an International Group of Interdisciplinary Extracorporeal Membrane Oxygenation Providers. *ASAIO Journal*. 2020. 707–721 p
59. Kowalewski M, Fina D, Słomka A, Raffa GM, Martucci G, Lo Coco V, et al. COVID-19 and ECMO: The interplay between coagulation and inflammation - A narrative review. *Crit Care*. 2020;24(1):1–10.
60. Maratta C, Potera RM, Van Leeuwen G, Castillo Moya A, Raman L, Annich GM. Extracorporeal life support organization (ELSO): 2020 pediatric respiratory ELSO guideline. *ASAIO J*. 2020;(dl):975–9.
61. [Internet]. Available from: https://www.else.org/COVID19.aspx
62. Schmidt M, Hajage D, Lebreton G, Monsel A, Voiriot G, Levy D, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome associated with COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(11):1121–31.
63. [Internet]. Available from: https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/cr.
64. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). Vol. 7, *Military Medical Research*. BioMed Central Ltd.; 2020.
65. Sarmiento-Guzmán MP, Pardo-Carrero R, Jaramillo-Bustamante JC, et al. Criterios de admisión y egreso para las unidades pediátricas de cuidados intensivos e intermedios en Colombia. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*. 2016;16:1-8

## VI.5. SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO TEMPORALMENTE ASOCIADO A LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2/ COVID-19 (SIMS TAC)

### VI. 5.1. ¿Cuáles son los signos y síntomas presuntivos del síndrome inflamatorio multisistémico temporalmente asociado a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (SIMS-TAC)?

El síndrome inflamatorio multisistémico temporalmente relacionado a infección por SARS-CoV-2/COVID [SIMS-TAC] [MIS-C o PIMS] es una enfermedad grave que incluye la fiebre persistente por más de 72 horas, síntomas gastrointestinales como diarrea, vómito y dolor abdominal, hipoxemia como signo respiratorio más frecuentemente observado y cambios en piel y mucosas incluyendo rash de diferentes presentaciones, inyección conjuntival y cambios en la mucosa oral. Otros síntomas menos frecuentes son alteraciones neurológicas y edemas en manos y pies. Mas de la mitad de los pacientes se presentan con hipotensión y/o choque. Es importante descartar otras causas de sepsis y choque como sepsis bacterianas (incluyendo choque tóxico por *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pyogenes*) y otras infecciones vírales asociadas a miocarditis.

Se evaluaron diferentes series de casos y notas editoriales recientemente reportadas en la literatura, las cuales se describen a continuación. Se resalta que se desconoce la incidencia de esta enfermedad pues la información hasta el momento son series de casos, por lo que se considera una enfermedad infrecuente. En una serie publicada en JAMA por Wittaker E. y col.<sup>1</sup> con datos de la red PERFORM, la cual incluye 24 hospitales de 10 países de Europa, Gambia y Taiwán, se describen 58 pacientes pediátricos procedentes de 8 hospitales de Inglaterra con un promedio de edad de 9 años en 33 (57%). El diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se realizó por rtPCR en 15/58 pacientes representando al 26% y por anticuerpos IgG en 40/46 correspondiente al 87%. Una serie de casos publicada por Chiotos et al.<sup>2</sup> describe 6 pacientes pediátricos entre 5 y 12 años, 5 niñas y 1 niño, sin comorbilidades de importancia, críticamente enfermos con SIMS-TAC (PIMS por sus siglas en inglés) atendidos en el hospital de niños de Filadelfia, cuyas claves diagnósticas para este síndrome fueron fiebre, diarrea, choque y presencia variable de rash, conjuntivitis, edema de extremidades y cambios en las membranas mucosas; todos los pacientes tenían procalcitonina y PCR elevadas. Capone et al.<sup>3</sup> en un estudio retrospectivo realizado en el Cohen Children's Medical Center, describieron 33 niños con una mediana de edad 8,6 años, quienes fueron agrupados por síntomas por sistemas tales como neurológicos 58%, gastrointestinales 97%, respiratorios 52% y con síntomas compatibles con enfermedad de Kawasaki completo en 64%.

Kaushik et al.<sup>4</sup> en un estudio retrospectivo realizado en unidades de cuidados intensivos en Nueva York, describen 33 niños con una mediana de 10 años, 45% con comorbilidades y en 81% de ellos hubo asociación a infección por SARS-CoV-2/COVID-19 por pruebas de anticuerpos, 33% por rtPCR positiva y 18% para ambos. Belot et al.<sup>5</sup>, en un estudio multicéntrico en París, Francia, reportan 176 niños con cuadro clínico sugestivo de síndrome inflamatorio sistémico, de los cuales, 108 estuvieron asociados a infección por SARS-CoV-2/COVID-19; 79 fueron confirmados, 16 probables, 13 posibles y 48 no concluyentes con una mediana de 8 años (5-11 años), siendo confirmados con rtPCR 28, por serología 42 y ambos en 9 casos; en el 73% de los pacientes se documentó hipotensión. Las diferencias estadísticamente significativas entre los casos relacionados a infección por SARS-CoV-2/COVID-19 con los no relacionados fueron con miocarditis en el 70% versus 10% respectivamente y con la presentación como síndrome de activación macrófágica en 23% versus 2%. En contraste, la enfermedad similar a Kawasaki fue menos frecuente en los relacionados a infección por SARS-CoV-2/COVID-19, 61 versus 81%<sup>5</sup>.

Pouletty et al.<sup>6</sup> publicaron una serie de casos de pacientes con SIMS-TAC (PIMS), infección por SARS-CoV-2/COVID-19 severa y no severa; en el grupo de SIMS-TAC incluyeron 16 pacientes con una edad mediana de 10 años (RIQ 4,7 a 12,5), el 37% tenían comorbilidades como asma y sobrepeso; todos los pacientes tenían PCR y BNP elevados<sup>6</sup>.

Toubiana et al.<sup>7</sup>, describen las características clínicas de 21 niños y adolescentes afectados por SIMS-TAC en un hospital pediátrico en París, Francia, 12 niñas y 9 niños, con una mediana de edad de 9 años (RIQ 3,7-16,6); el 52% se presentaron como un Kawasaki completo; todos los pacientes se presentaron con marcadores inflamatorios elevados y no se identificaron dilataciones coronarias<sup>7</sup>.

Ramcharam et al.<sup>8</sup> describen una serie de casos de 15 pacientes con una mediana de edad de 8,8 años quienes fueron atendidos en el Birmingham Children's Hospital (BCH) del Reino Unido. Todos los pacientes se presentaron con fiebre, 87% con síntomas gastrointestinales y 53% con manifestaciones clínicas de enfermedad de Kawasaki, sin cumplir con todos los criterios diagnósticos; 27% de los pacientes (4/15) presentaron mialgias y letargia<sup>8</sup>.

Miller et al.<sup>9</sup> realizaron un estudio retrospectivo de los pacientes con SIMS-TAC en el Children's Hospital at Columbia University Irving Medical Center, encontrando que todos los pacientes presentaron fiebre y en el 84% al menos un síntoma gastrointestinal siendo éste el sistema más comprometido<sup>9</sup>.

A continuación, se presentan las principales manifestaciones clínicas y complicaciones según los estudios (Tabla 1 y tabla 2).

**Tabla 1.** Manifestaciones clínicas en pacientes con SIMS-TAC

Manifestaciones clínicas	% total	PERFORM n:58	Chiotos n:6	Capone n:33	Pouletty n:16	Kaushik n:33	Toubiana n:21	Miller n:44
Fiebre >38 por más de 72 h	93-100	100	100	100	100	93	100	100
Hipoxemia	25-66		66	52		33		25
Hipotensión o choque	50-100	50	100	76	69	63		50
Dolor abdominal	53-97	53	83	97 (diarrea, vómito, dolor abdominal) no diferencia	81 (síntomas gastro-intestinales)	63	95	75
Diarrea	40-95	52	66			48	95 (vómito y diarrea)	40
Cefalea	26-29	26					29	
Linfadenopatía	16-37	16	0		37	ND		
Conjuntivitis (inyección conjuntival)	33-94	45	33		94	36	81	
Síntomas neurológicos	9-58	9	50	58	56	12	57 (irritabilidad)	29,5 (cefalea)
Cambios en mucosas	21-87	29	50	64	87	21	76	52,3
Rash	42-81	52	33	64?	81	42	76	70,5
Odinofagia		10	ND	ND		ND		
Otros síntomas respiratorios	12-52	21	ND	52 (incluye todos los síntomas respiratorios)	12	ND		
Vómito	35-69	45				69		
Edema pies y manos	16-68	16	33		68			

**Tabla 2.** Complicaciones en pacientes con SIMS-TAC

Complicación	% total	PERFORM n:58	Chiotos n:6	Capone n:33	Pouletty n:16	Miller n:44
Injuria renal aguda	15-70	22	66	70		15,9
Soprote inotrópico	47-83	47	83	76		
Anaurismas coronarios	14-19	14		15	19 (dilatación coronaria)	

En resumen, los niños descritos en la literatura con síndrome inflamatorio multisistémico se presentan con fiebre y síntomas gastrointestinales en la mayoría de los casos, hipotensión y con cambios en la piel como rash o alteraciones en las mucosas.

### Recomendación

- Se recomienda definir como signos y síntomas presuntivos de SIMS-TAC la fiebre persistente mayor de 72 horas, asociada a síntomas gastrointestinales (como diarrea, vómito y dolor abdominal), cambios en piel y mucosas e inyección conjuntival.

### Fuerte a favor

#### Punto de buena práctica:

- Los pacientes en edad pediátrica con sospecha de SIMS-TAC pueden presentarse en más de la mitad de los casos con signos de choque, por lo cual considere realizar una evaluación cuidadosa de la perfusión periférica, tensión arterial y frecuencia cardíaca en el momento de la atención en el servicio de urgencias

### VI.5.2. ¿Cuáles son los criterios diagnósticos de un paciente con sospecha de síndrome inflamatorio multisistémico temporalmente asociado a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (SIMS-TAC)?

Desde principios de mayo de 2020 cuando el Real Colegio de Pediatría y Salud Infantil (RCPCH) emitió una alerta nacional<sup>10</sup> por la aparición de varios casos de inflamación multisistémica en niños con características clínicas similares (al que se denominó síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico temporalmente asociado con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, PIMS-TS por sus siglas en inglés Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2) se han venido describiendo cada vez más series de casos similares especialmente en Europa y EEUU. Para mediados de mayo, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos<sup>11</sup>, alertaron sobre la presencia de un síndrome inflamatorio multisistémico asociado a infección por SARS-CoV-2/COVID19, y lo denominaron MIS-C (del inglés Multisystem Inflammatory Syndrome in Children), también con unos criterios clínicos determinados. Posteriormente la Organización Mundial de la Salud (OMS) hizo su respectivo reporte<sup>12</sup> adhiriendo la denominación de MIS-C.

Los criterios del Real Colegio de Pediatría y Salud Infantil (RCPCH) son los siguientes<sup>10</sup>:

- Niños con fiebre persistente (mayor a 38,5°C), que cursan con inflamación (neutrofilia, PCR elevada y linfopenia) y evidencia de disfunción orgánica única o múltiple (choque, alteración cardíaca, renal, respiratoria, gastrointestinal o neurológica). Puede incluir a niños que cumplan criterios completos o parciales para enfermedad de Kawasaki.
- Exclusión de otras causas infecciosas, incluyendo sepsis bacteriana, choque tóxico por estafilococo o estreptococo, infecciones asociadas con miocarditis como enterovirus.
- PCR para SARS-CoV-2/COVID-19 puede ser positiva o negativa.

Los criterios de los CDC son<sup>11</sup>:

- Menores de 21 años,  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  por  $\geq 24\text{h}$  o fiebre subjetiva  $\geq 24\text{h}$ .
- Evidencia de inflamación en laboratorios (Incluido, pero no limitado a uno o más de los siguientes: elevación en PCR, eritrosedimentación, fibrinógeno, procalcitonina, dímero D, ferritina, DHL, o IL-6, elevación de neutrófilos, linfopenia y albúmina baja) y evidencia de enfermedad grave que requiera hospitalización, con afectación orgánica ( $\geq 2$ ) multisistémica (cardíaco, renal, respiratorio, hematológico, gastrointestinal, dermatológico o neurológico).
- Ausencia de diagnóstico alternativo plausible.
- Positividad para infección actual o reciente por SARS-CoV-2/COVID-19 por RT-PCR, serología o test antigénico; o exposición a COVID-19 en las 4 semanas previo al inicio de los síntomas.

Los criterios de la OMS son<sup>12</sup>:

- Niños de 0 a 19 años, con fiebre más de 3 días, **Y** dos de las siguientes:
  - Rash o conjuntivitis bilateral no purulenta o signos de inflamación mucocutánea.
  - Hipotensión o choque.
  - Disfunción cardíaca, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias.
  - Evidencia de coagulopatía (TP, TTP, dímero D).
  - Afectación gastrointestinal aguda (diarrea, vómito o dolor abdominal) **Y**
- Elevación de marcadores de inflamación PCR, velocidad de sedimentación, procalcitonina.
- Ausencia de otras causas de inflamación microbiológica, incluidas sepsis y síndrome de choque tóxico estafilocócico o estreptocócico.
- Evidencia de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (RT-PCR, antígeno o serología positiva) o contacto probable con pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19

Hasta ahora se desconoce su etiología exacta, pero dado el comportamiento temporal en su aparición, entre 4-6 semanas después del pico de enfermedad en la población adulta, se cree que tiene implícita una reacción inmune desencadenada por la infección por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>13</sup>.

Independientemente de los criterios usados, la enfermedad se caracteriza por: presencia de fiebre (usualmente de varios días de evolución), síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, diarrea, vómito), síntomas neurológicos (síncope, cefalea, confusión) y alteraciones de piel o mucosas (exantema, edema de manos y pies, conjuntivitis, inflamación mucosa oral y labios), asociado a hallazgos de laboratorio de inflamación (neutrofilia, elevación de PCR, procalcitonina, ferritina, dímero D) y de disfunción orgánica (elevación de troponina, péptido natriurético cerebral, elevación de transaminasas, etc). Se puede asociar choque vasopléjico y disfunción miocárdica.

Por su similitud con enfermedad de Kawasaki, síndrome de choque tóxico bacteriano, miocarditis aguda, choque séptico o síndrome de activación macrofágica, se han acuñado términos confusos como kawashocky, coronasaky, choque hiperinflamatorio, etc.

No hay elementos basados en la evidencia para recomendar una tabla de criterios sobre otra. Para este consenso se tomó la decisión de basar las recomendaciones en los criterios de la OMS.

### Recomendación

- Se recomienda que en paciente pediátrico con sospecha de SIMS-TAC, se establezca el diagnóstico usando los criterios dados por la Organización Mundial de la Salud (OMS):
  - ▶ Niños de 0 a 19 años, con fiebre por más de 3 días y dos de las siguientes:
    1. Rash o conjuntivitis bilateral no purulenta o signos de inflamación mucocutánea.
    2. Hipotensión o choque.
    3. Disfunción cardíaca, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias.
    4. Evidencia de coagulopatía (TP, TTP, dímero D).
    5. Afectación gastrointestinal aguda (diarrea, vómito o dolor abdominal) y:
  - ▶ Elevación de marcadores de inflamación PCR, velocidad de sedimentación, procalcitonina.
  - ▶ Ausencia de otras causas de inflamación microbiológica, incluidas sepsis y síndrome de choque tóxico estafilocócico o estreptocócico.
  - ▶ Evidencia de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (RT-PCR, antígeno o serología positiva) o contacto probable con pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19

**Fuerte a favor**

### VI.5.3. ¿Cuáles son las pruebas diagnósticas a realizar en un paciente con sospecha de síndrome inflamatorio multisistémico temporalmente asociado a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (SIMS-TAC)?

SIMS-TAC es un nuevo síndrome que aparece en niños durante la pandemia de infección por SARS-Cov-2/COVID-19. Su diagnóstico se fundamenta en criterios clínicos, laboratorio e imágenes que permiten la detección de inflamación, afectación multisistémica e infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Los hallazgos de laboratorio observados en las series de casos disponibles incluyen linfopenia, neutrofilia, trombocitopenia, proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG), procalcitonina, ferritina, fibrinógeno, dímero-D e interleucina 6 elevados; aumento en troponina y péptido natriurético cerebral; hipoalbuminemia, incremento en enzimas hepáticas y lactato deshidrogenada (LDH) e hipertrigliceridemia, entre otros<sup>1,2,4,7-9,14-23</sup>.

En la serie de 33 pacientes pediátricos descrita por Kaushik S. et al. en la que el 45% de los pacientes fue de origen hispano/latino se encontró: una fracción de eyección disminuida en el 63% de los pacientes y en todos los pacientes la PCR, procalcitonina, dímero D y péptido natriurético tipo B estuvieron elevados<sup>17</sup>. Igualmente, en la serie de Cheung EW et al. que describe 17 niños y adolescentes previamente sanos que desarrollaron SIMS-TAC, los niveles de marcadores inflamatorios estuvieron elevados en todos los pacientes. La mayoría tenía linfopenia (n=12), bandemia (n=11), nivel elevado de troponina T (n=14) y nivel elevado de NT-proBNP (n=15)<sup>24</sup>.

Teniendo en cuenta los criterios clínicos y conociendo la naturaleza del compromiso de múltiples órganos de esta condición asociada a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, se requiere el apoyo diagnóstico paraclínico para poder determinar el compromiso sistémico. Según el Colegio Americano de Reumatología en su guía de práctica clínica para niños con el síndrome de respuesta multisistémica inflamatoria asociada a infección por SARS-CoV-2/COVID-19 e hiperinflamación en infección por SARS-CoV-2/COVID-19 proponen el estudio secuencial de niños con sospecha clínica en cuanto al abordaje paraclínico, iniciando con la búsqueda de criterios clínicos sugestivos del síndrome, en el cual es pertinente la evaluación de etiologías infecciosas y no infecciosas del cuadro<sup>25</sup>.

En pacientes con fiebre y evidencia de compromiso clínico de al menos dos sistemas se recomienda como primer paso para el abordaje diagnóstico evaluar la presencia de signos de choque. El diagnóstico de choque será considerado ante la presencia de varias de las siguientes: taquicardia para la edad, dificultad respiratoria, alteraciones de consciencia (somnia o irritabilidad); cambios en la coloración (palidez, moteado, cianosis), la temperatura (frialdad distal) o en la turgencia de la piel; llenado capilar > 2 sg, disminución en la intensidad de los pulsos distales, vómito o distensión abdominal después de la alimentación, historia de oliguria

en las últimas horas; la hipotensión sistólica se considera un signo tardío, ominoso y representativo de un estado descompensado.

La presión arterial sistólica mínima en pediatría puede calcularse así:

- <1 año: 70 mm Hg
- 1-10 años: 70 + (edad x 2) mm Hg
- > 10 años: >90 mm Hg

Se recomienda en ausencia de choque de etiología no clara, considerar SIMS-TAC y realizar inicialmente: hemograma, VSG, PCR, AST, ALT, fosfatasa alcalina, bilirrubinas, proteínas totales, albúmina, electrolitos séricos, BUN, creatinina; Rx de tórax y ecocardiograma (a criterio médico), ecografía abdominal (en caso de afectación gastrointestinal); y RT PCT o serología IGG-IGM para infección por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>25</sup>.

En caso de documentar elevación en la PCR o VSG y al menos uno de los siguientes: recuento absoluto de linfocitos < 1000/uL, recuento plaquetario < 150.000/uL, Na < 135 mmol/L, neutrofilia, hipoalbuminemia, se recomienda solicitar: procalcitonina (si está disponible), ferritina, LDH, triglicéridos, uroanálisis, fibrinógeno, TP, TPT, dímero D, troponina, péptido natriurético cerebral (si está disponible), interleucina 6 (si está disponible); electrocardiograma y ecocardiograma<sup>25</sup>.

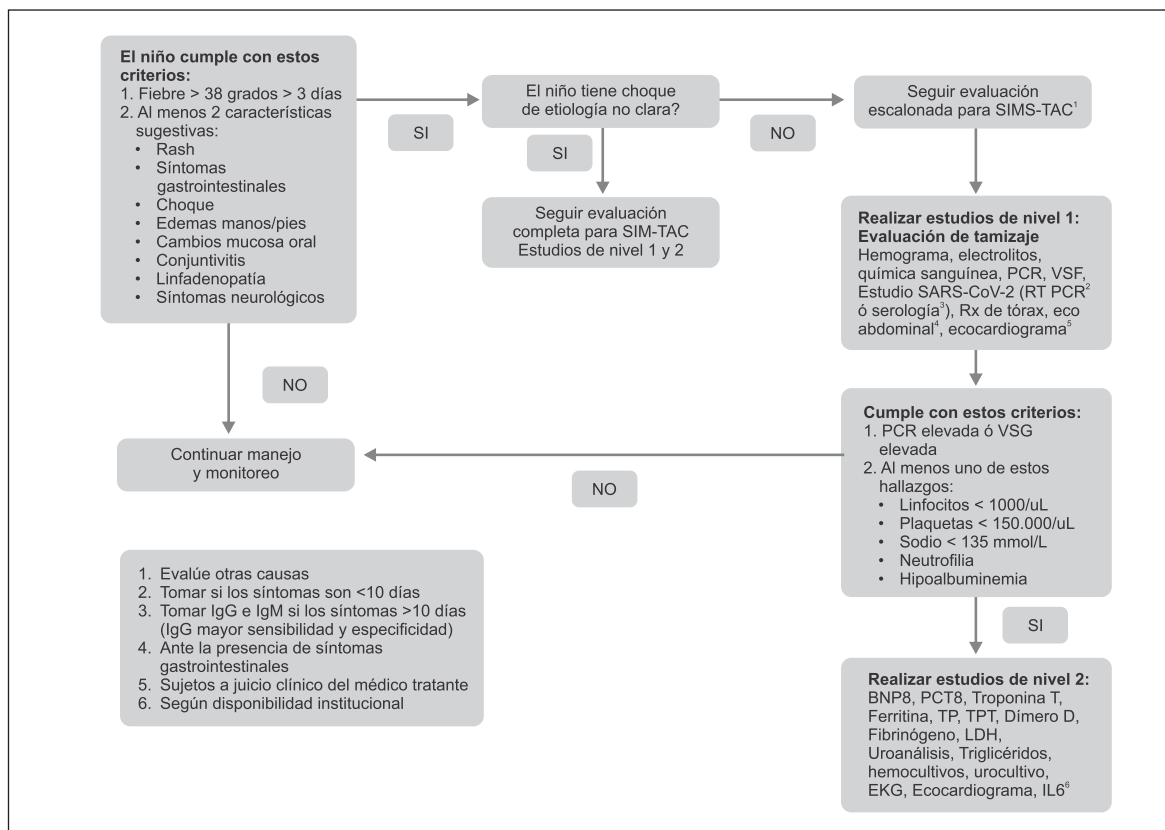
Ante la presencia de choque de etiología no clara se recomienda realizar una evaluación diagnóstica completa para SIMS-TAC y solicitar: hemograma, VSG, PCR, ferritina, AST, ALT, fosfatasa alcalina, bilirrubinas, LDH, proteínas totales, albúmina, triglicéridos, electrolitos séricos (sodio, potasio), BUN, creatinina, uroanálisis, fibrinógeno, TP, TPT, dímero D, antitrombina III (si está disponible), troponina, péptido natriurético cerebral (si está disponible), interleucina 6 (si está disponible); Rx de tórax (a criterio médico), ecografía abdominal (en caso de afectación gastrointestinal), electrocardiograma y ecocardiograma; y RT-PCR o serología IgG-IgM para infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Se recomienda además la realización de los estudios antes mencionados en caso de ser documentado la presencia de fiebre asociado con la afectación de un sistema y signos de choque de etiología no clara. Se recomienda la realización de estudios adicionales según sospecha clínica para evaluar diagnósticos diferenciales<sup>25</sup>.

### Recomendación

- Se recomienda el uso de pruebas diagnósticas secuenciales en el paciente pediátrico con sospecha de SIMS-TAC, de acuerdo a lo propuesto en el "Flujograma de diagnóstico en pediatría de SIMS-TAC asociado a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19".

**Fuerte a favor**

#### VI.5.4. Flujograma de diagnóstico en pediatría de SIMS-TAC asociado a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19.



## VI. 5.5. ¿Cuál es el tratamiento recomendado para el síndrome inflamatorio multisistémico temporalmente asociado a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (SIMS-TAC)?

El SIMS-TAC es una entidad descrita inicialmente en Europa y Estados Unidos ~~que se ha asociado~~ asociada a la infección por el virus SARS-CoV-2. Esta comparte la fisiopatología, así como ciertas características clínicas y paraclínicas de síndromes como la enfermedad de Kawasaki, el síndrome de choque tóxico y el síndrome de activación macrófaga.

Los reportes indican que, aunque se puede presentar durante la infección aguda cuando la prueba de RT-PCR para SARS-CoV-2/COVID-19 es positiva, parece ser más frecuente durante el periodo convaleciente en el que se demuestra la infección por el SARS-CoV-2/COVID-19 sólo por serología IgG y/o IgM positiva. Se ha observado en pacientes pediátricos en los que no se ha demostrado la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, pero que ha ocurrido en países algunas semanas después del pico de presentación de casos, lo que sugiere una posible asociación y relación con un evento post infeccioso o inflamatorio de aparición tardía.

Debido a las manifestaciones clínicas de severidad que se asemejan lo observado en otros síndromes mediados por superantígenos, se ha propuesto que las bases del manejo sean las mismas que se utilizan en este tipo de patologías (Enfermedad de Kawasaki, síndrome de choque tóxico por *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pyogenes*). De igual forma hay otras manifestaciones que semejan lo observado al síndrome hemofagocítico asociado a infección o en el síndrome de activación macrófaga, por lo que ~~se propuso se ha propuesto~~ el uso de esteroides y de inhibidores de IL-6 y de IL-1. ~~No existen hasta el momento experimentos clínicos aleatorizados para cada uno de los medicamentos propuestos para el manejo.~~

La evidencia publicada hasta el momento está basada en series de casos, a partir de los cuales se han publicado documentos de consenso de las diferentes sociedades científicas, incluyendo de América Latina. (Guía española, chilena, americana de reumatología, británica).

Los Centros para el Control de Enfermedades de Estados Unidos (CDC), describen la presentación clínica de 570 casos de síndrome inflamatorio multisistémico asociado a infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (SIMS-TAC) en niños, que se observaron entre los meses de marzo y julio de 2020. De acuerdo con los resultados del Análisis de Clase Latente desarrollado para diferenciar las diversas variables de presentación clínica, se consideraron 3 diferentes clases:<sup>26</sup>

**Clase 1:** Corresponde a un poco más del tercio de todos los casos (35,6%). Incluye a los pacientes que tuvieron el mayor número de órganos y sistemas afectados. Cerca de la mitad de ellos tenían compromiso de seis o más órganos y siste-

mas, siendo el más afectado el sistema cardiovascular (100%) y el gastrointestinal (97,5%). Los pacientes de esta clase tienen mayores prevalencias de dolor abdominal en forma significativa, choque, miocarditis, linfopenia, proteína C reactiva marcadamente elevada, ferritina, troponina, péptido natriurético cerebral (BNP en inglés) o proBNP (indicativo de falla cardíaca) alterados ( $p < 0,01$ ). Casi todos los pacientes de Clase 1 (98%) tenían pruebas serológicas positivas para SARS-CoV-2 con o sin pruebas moleculares de reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (RT-PCR) para SARS-CoV-2 positivas. Estos casos no se traslapan con cuadros agudos de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 o EK.

**Clase 2:** Incluye un poco menos del tercio de los casos (29,6%). En poco más del 75% de los casos hay afectación del sistema respiratorio. Son más propensos a tener tos, dificultad para respirar, neumonía y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Pueden manifestarse como un cuadro de enfermedad aguda por SARS-CoV-2/COVID-19 o una combinación de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 aguda y SIMS-TAC. La tasa de positividad de la prueba molecular RT-PCR para SARS-CoV-2 es del 84% a diferencia de la observada en pacientes de la Clase 1 (0,5%) o de la Clase 3 (20%) ( $p < 0,01$ ). La tasa de casos de fatalidad entre los pacientes de la Clase 2 fue mayor (5,3%) entre todas las 3 clases ( $p < 0,01$ ).

**Clase 3:** Incluye un poco más del tercio de los pacientes (34,7%); son los que en promedio tienen menos edad (6 años), en comparación con los de la Clase 1 (9 años) o de la Clase 2 (10 años) ( $p < 0,01$ ). Son los de mayor prevalencia de exantema y lesiones mucocutáneas. De igual manera, aunque no en forma estadísticamente significativa ( $p = 0,49$ ), la prevalencia de aneurismas y dilataciones de las arterias coronarias (18,2%) fue mayor que en los pacientes de Clase 2 (15,8%), pero menor que en los de clase 1 (21,1%). Los pacientes de esta clase comúnmente cumplen más los criterios de EK completa (6,6%) en comparación con los de Clase 1 (4,9%) y Clase 2 (3%) ( $p = 0,3$ ), y tuvieron la menor prevalencia de condiciones médicas subyacentes, compromiso de órganos y sistemas, complicaciones (ej. choque y miocarditis), y marcadores de inflamación y daño cardíaco. Entre los pacientes de Clase 3, el 63,1% tuvieron serología positiva para SARS-CoV-2 y solo el 33,8% tuvieron resultados positivos tanto de la confirmación serológica como de los resultados de RT-PCR.

De acuerdo con la clasificación en clases propuesta por el CDC de Estados Unidos, los pacientes de Clases 1 y 3 reciben más frecuentemente IgIV que los de clase 2, (87,9% y 87,5% vs. 62,9% respectivamente). El uso de esteroides es también más común en los pacientes de clase 1 (73,2%), que en los pacientes de las clases 2 y 3, (52,3% y 60,9% respectivamente). La medicación con antiplaquetarios fue más común en los pacientes de clase 3 que en los de las otras clases, 72,7%, vs. 57,1% para pacientes de clase 1, y 45,1% para pacientes de clase 2. El uso de medicación de anticoagulación no tuvo diferencias significativas entre las 3 clases, estando entre el 36,9% y el 49,7% en los 3 grupos. El uso de medicamentos



vasoactivos fue mucho más común en los pacientes de clase 1 (65,2%, en comparación con los de la clase 2 que se dio en el 41,8%, y con los de clase 3 (15,9%). El requerimiento de cualquier elemento de soporte respiratorio fue similar entre los pacientes de clases 1 y 2, 52,5% y 51,6%, en comparación con los de clase 3 que sólo fue necesario en el 10,2%. La necesidad de intubación y ventilación mecánica invasiva se dio con mayor frecuencia en los pacientes de clase 1 y 2 con el 18,7% y 19,6% respectivamente, en comparación con los pacientes de clase 3 (1,1%). El uso de inmunomoduladores se da sin diferencias significativas en los pacientes de las 3 clases entre un 18,8% y 26,3%. Fue necesario el uso de diálisis en apenas el 1,3% de los pacientes de la clase 2, en comparación con los pacientes de clase 1 y clase 3 en los que no fue necesario el uso de diálisis en ningún caso<sup>26</sup>.

En todos los consensos, incluyendo la segunda versión de la Academia Americana de Reumatología, [https://doi: 10.1002/art.41616](https://doi.org/10.1002/art.41616), así como en el consenso de la Asociación Española de Pediatría, <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.09.005>, y en todas las series de caso revisadas, [https://doi:10.1016/j.jpeds.2020.06.045](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.06.045), [https://doi:10.1136/annrheumdis-2020-217960](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217960), [https://doi:10.1001/jama.2020.10369](https://doi.org/10.1001/jama.2020.10369), <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.10.20097394v1>, <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.079>, <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.06.044>, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X), se encuentra como medicación de primera línea el uso de IgGIV a dosis altas de 2 g/k, ya sea solo o en compañía de esteroides. Existe alguna evidencia que sugiere que el rápido inicio de IgGIV y glucocorticoides en el SIMS-TAC está asociado con una reducción en las admisiones a las unidades de cuidados intensivos y en la duración de la estancia hospitalaria (27). En un estudio retrospectivo y de cohorte, los niños con SIMS-TAC y miocarditis tratados con IgGIV y metilprednisolona a 0,8 mg/k/día tuvieron una recuperación más rápida de la función cardíaca y una estancia más corta en las UCIP en comparación con los pacientes que recibieron únicamente IgGIV<sup>28</sup>.

Recientemente fue publicado un estudio de cohorte retrospectivo a partir de datos obtenidos de un sistema nacional de vigilancia en Francia, con análisis pareado por un puntaje de propensión, en el que se encontró que los pacientes que recibieron la combinación de IgGIV + metilprednisolona tuvieron una menor falla al tratamiento en comparación con los pacientes que recibieron sólo IgGIV, (9% vs 51%), igualmente la terapia de combinación estuvo asociada con menor riesgo de falla al tratamiento (diferencia absoluta de riesgo -0,28 [IC95% -0,48 a -0,08], odds ratio [OR], 0,25 [IC 95%, 0,09 a 0,70]; P = 0,008). De igual forma la terapia combinada IgGIV y metilprednisolona fue también significativamente asociada con menor riesgo de uso de terapia de segunda línea (diferencia absoluta del riesgo -0,22 [IC 95%, -0,40 a -0,04]; OR, 0,19 [IC 95%, 0,06 a 0,61]; P = 0,004), soporte hemodinámico (diferencia absoluta del riesgo -0,17 [IC 95%, -0,34 a -0,004]; OR, 0,21 [IC 95%, 0,06 a 0,76]), presencia de disfunción ventricular izquierda después de la terapia inicial

(diferencia absoluta del riesgo, -0,18 [IC 95%, -0,35 a -0,01]; OR, 0,20 [IC 95%, 0,06 a 0,66]), y duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (mediana, 4 vs 6 días; diferencia en días, -2,4 [IC 95%, -4,0 a -0,7])<sup>29</sup>.

Teniendo en cuenta el beneficio demostrado de la administración de IgGIV en enfermedad de Kawasaki se decide extrapolar la recomendación fuerte a favor del uso de altas dosis en todo paciente que cumpla criterios de SIMS-TAC.

Ante casos de compromiso leve, sin criterios de enfermedad de Kawasaki, en los que tanto por clínica como por laboratorio no se encuentren datos de inflamación sistémica persistente y progresiva, se sugiere individualizar el uso de IgGIV.

Dada la necesidad de aplicación de altas dosis de IgGIV (2 g/k) se debe administrar dicho medicamento durante al menos 12 horas. Si la condición del paciente no permite la administración de altos volúmenes de líquidos endovenosos, se puede administrar la IgGIV en el término de 48 horas, a dosis de 1 g/K/día.

Se considerará no respuesta al tratamiento si persiste la fiebre o la evolución tórpida dada por datos de choque o compromiso multisistémico pulmonar o extrapulmonar), sumado a la elevación progresiva o sostenida de parámetros inflamatorios como la ferritina, proteína C reactiva, procalcitonina o interleukina-6.

Al igual que lo que se recomienda para otros usos de IgGIV a altas dosis, se debe retrasar la aplicación de las vacunas contra sarampión y varicela por al menos 11 meses desde la fecha de aplicación de la dosis de IgGIV.

La mayoría de la evidencia relacionada con las recomendaciones del uso de esteroides en SIMS – TAC, proviene de consensos de expertos, series y reportes de casos e información extrapolada de la Enfermedad de Kawasaki.

De forma inicial el Colegio Americano de Reumatología, el 23 de julio de 2020, recomendó el manejo escalonado del SIMS – TAC, en primer lugar, con IgGIV y el uso de esteroides en casos severos o en casos refractarios al tratamiento inicial, además de otro tipo de inmunomoduladores en situaciones especiales. Se recomendó la administración de glucocorticoides a una dosis baja a moderada (1 a 2 mg / kg / día) con IgGIV como terapia adyuvante para el tratamiento de SIMS-TAC en pacientes con choque o enfermedad con compromiso multisistémico. Adicionalmente recomendó su uso en forma de pulsos (10-30 mg / kg / día) en pacientes que no responden a IgGIV o a glucocorticoides a dosis bajas o moderadas, especialmente en aquellos con inestabilidad hemodinámica y requerimientos de inotrópico o vasopresor<sup>30</sup>. La segunda versión del mismo consenso (diciembre 2020), emitió recomendaciones similares e incluye la recomendación adicional del uso de glucocorticoides en conjunto con IgGIV como tratamiento de primera línea en pacientes sin

choque o afectación grave, pero que presentan mal estado general, péptido natriurético atrial muy elevado, o taquicardia inexplicable<sup>31</sup>.

Hoy en día los glucocorticoides en conjunto con la IgGIV son los medicamentos inmunomoduladores más frecuentemente usados en pacientes con SIMS-TAC, sin embargo, sin estudios de alta calidad que comparen la eficacia de uno sobre el otro o la utilidad de su uso de forma concomitante. En septiembre de 2020 se publicó la experiencia de un hospital pediátrico de New York en el manejo de pacientes con SIMS-TAC, usando en casos leves metilprednisolona 2 mg/kg/d (máximo 60 mg/d), y pulsos de metilprednisolona y / o Anakinra para casos leves con enfermedad refractaria. Los casos moderados recibieron al menos una dosis de metilprednisolona 10 mg / kg (máximo 1 g/d), seguida de 2 mg/kg/d (máximo 60 mg/d), y se administraron pulsos metilprednisolona (hasta 3 días) en casos moderados con inadecuada respuesta al tratamiento inicial. En casos graves se administró metilprednisolona 20-30 mg/kg/d durante 1-3 días (máximo 1 g/d), seguido de 2 mg/ kg/d (máximo 60 mg / d) (además del uso de IgGIV). Posterior a la implementación del protocolo descrito, se observó una reducción en la duración total de la estancia hospitalaria ( $p < 0,01$ ) y de la estancia en unidad de cuidados intensivos ( $p = 0,02$ )<sup>27</sup>.

Naïm Ouldali y colaboradores en un estudio de cohorte retrospectivo multinacional que incluyó casos de SIMS-TAC de acuerdo con criterios de OMS en Francia, incluyó 111 niños; 3 de 34 niños (9%) en el grupo de IgGIV más metilprednisolona y 37 de 72 (51%) en el grupo de IgGIV sola no respondieron al tratamiento. El tratamiento con IgGIV y metilprednisolona frente a IgGIV en monoterapia, se asoció con un menor riesgo de fracaso del tratamiento (diferencia de riesgo absoluto,  $-0,28$  [IC del 95%,  $-0,48$  a  $-0,08$ ]; odds ratio [OR],  $0,25$  [IC del 95%,  $0,09$  a  $0,70$ ];  $P = 0,008$ ). La terapia con IgGIV y metilprednisolona, frente a IgGIV en monoterapia, también se asoció significativamente con un menor riesgo de uso de la terapia de segunda línea (diferencia de riesgo absoluto,  $-0,22$  [IC del 95%,  $-0,40$  a  $-0,04$ ]; OR,  $0,19$  [IC del 95%,  $0,06$  a  $0,61$ ];  $P = 0,004$ ), soporte vasopresor (diferencia de riesgo absoluto,  $-0,17$  [IC del 95%,  $-0,34$  a  $-0,004$ ]; OR,  $0,21$  [IC del 95%,  $0,06$  a  $0,76$ ]), disfunción ventricular izquierda (diferencia de riesgo absoluto,  $-0,18$  [IC del 95%,  $-0,35$  a  $-0,01$ ]; OR,  $0,20$  [IC del 95%,  $0,06$  a  $0,66$ ]) y duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (mediana, 4 vs. 6 días; diferencia en días,  $-2,4$  [IC del 95%,  $-4,0$  a  $-0,7$ ]). Entre los niños con SIMS-TAC, el tratamiento con IgGIV y metilprednisolona frente a IgGIV sola se asoció con un curso más favorable. La interpretación del estudio está limitada por el diseño observacional, pero sugiere un beneficio del uso de terapia combinada (IgGIV + glucocorticoides)<sup>29</sup>.

Otro estudio, de cohorte retrospectivo y comparativo, en niños con SIMS-TAC y miocarditis tratados con IgGIV y metilprednisolona 0,8 mg/kg/d tuvieron una recuperación más rápida de la función cardíaca y tiempo más corto en la uni-

dad de cuidados intensivos que los pacientes que recibieron IgGIV en monoterapia<sup>28</sup>.

De acuerdo con el consenso de la Sociedad Española de Pediatría publicado en septiembre de 2020, se recomienda el uso de esteroides en diferentes esquemas, de acuerdo con la severidad de la presentación, en casos de enfermedad refractaria, y de forma inicial en casos de enfermedad de Kawasaki<sup>32</sup>.

El consenso español en casos de enfermedad leve-moderada recomienda metilprednisolona intravenosa a 1 a 2 mg/kg/día durante 3 a 5 días; en pacientes que requieran tratamiento durante 6 o más días o con síntomas persistentes o elevación de los marcadores inflamatorios, se debe continuar con prednisona con posterior descenso progresivo durante 2 a 3 semanas. En enfermedad grave, se recomienda metilprednisolona intravenosa a 1 a 2 mg/kg/d durante 3 a 5 días o metilprednisolona intravenosa a 30 mg/kg/d durante 1 a 3 días (máximo de 1 g) y en caso de adecuada respuesta, continuar con prednisona oral a 1 a 2 mg/kg/d con disminución de la dosis hasta que los marcadores inflamatorios se normalicen. En enfermedad similar a Kawasaki recomienda asociar corticosteroides e IgGIV en pacientes con alto riesgo de resistencia a IgGIV (hombres, edad  $< 12$  meses, RCP  $> 100$  mg/L, recuento de plaquetas  $< 300000/\text{mm}^3$ , alanina aminotransferasa  $> 100$  UI/L, recuento de neutrófilos  $> 80\%$  o sodio  $< 133$  mmol / L)<sup>32</sup>.

Un consenso realizado en Reino Unido considera el uso de glucocorticoides (10 – 30 mg/kg/día) como terapia de segunda línea en caso de no respuesta a la dosis inicial de IgGIV o en forma temprana asociado a IgGIV en pacientes con un fenotipo similar a la enfermedad de Kawasaki y que cumplan criterios de alto riesgo (Edad menor a 12 meses y aquellos pacientes con cambios evidentes en coronarias)<sup>33</sup>.

La evidencia relacionada con la antiagregación y la anticoagulación en pacientes con SIMS-TAC está basada principalmente en consensos de expertos, series de casos y algunos estudios sobre enfermedad de Kawasaki. El consenso del Colegio Americano de Reumatología y el consenso sobre diagnóstico, estabilización y tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 recomienda el manejo de aspirina únicamente en los casos descritos en el documento, estas dosis fueron tomadas en su mayoría de estudios en pacientes con Kawasaki como el realizado por Wang que incluyó 2.369 pacientes en un análisis retrospectivo fueron divididos en 3 grupos de acuerdo a la dosis de aspirina que utilizaron 510 grupo 1 (20-29 mg/kg/día), 1.487 grupo 2 (30-39 mg/kg/día) y 370 grupo 3 (40-50 mg/kg/día) donde no se encontraron diferencias en la incidencia de aneurisma coronario entre el grupo 1 comparados con grupo 2 y 3 doi.org/10.1186/s12969-020-00432, iguales dosis se utilizaron en el estudio de Lucio Verdoni en el Hospital Papa Giovanni XXIII en la vereda de Bérgamo con una serie de 29 pacientes con adecuada respuesta al tratamiento<sup>31,32</sup>.

En agosto de 2020 se publican las recomendaciones basadas en el consenso para tromboprofilaxis anticoagulante en niños hospitalizados por enfermedad relacionada con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 por 20 especialistas entre hematólogos e intensivistas pediatras, en las cuales sugieren el uso de la heparina de bajo peso molecular en los casos de SIMS-TAC según las recomendaciones indicadas en el documento como en caso de elevación del dímero D 5 veces el valor normal y la presencia de uno o más de los factores de riesgo para trombosis, además las recomendaciones del consenso del Colegio Americano de Reumatología que indica inicio de anticoagulación en pacientes con dilatación o aneurisma de arteria coronaria como disfunción ventricular izquierda con alto riesgo de formación de trombos intraveniculares y tromboembolismo<sup>30,34</sup>.

Se determinan las dosis estándar para anticoagulación con las dos estrategias de manejo tomadas de los consensos de expertos como el estudio de Karimi y Co. y con algunas recomendaciones del Antithrombotic therapy in Neonates and children, publicada en el suplemento de CHEST 2012 con las diferentes heparinas de bajo peso molecular disponibles en Colombia para manejo en niños, con adecuado nivel de seguridad y descrito en los consensos pediátricos de manejo de anticoagulación con lo cual se determinan las dosificaciones descritas. Por último, estas recomendaciones se encuentran en concordancia con la Guía para médicos en el manejo de profilaxis antitrombótica en niños y adolescentes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>35</sup>.

### Recomendaciones

- Se recomienda conformar un equipo interdisciplinario para el manejo de estos pacientes según disponibilidad de especialistas en cada institución, que incluya a pediatría, infectología pediátrica, reumatología pediátrica, cardiología pediátrica, hematología pediátrica, cuidados intensivos pediátricos.

#### Fuerte a favor

- Se recomienda descartar otra causa microbiana evidente de inflamación, incluida la septicemia bacteriana y los síndromes de choque tóxico estafilocócico y estreptocócico.

#### Fuerte a favor

#### Punto de buena práctica clínica:

- Se aconseja orientar el manejo de acuerdo con el fenotipo de presentación clínica basado en la clasificación de los CDC de Estados Unidos así: Clase 1 (Compromiso grave multisistémico), Clase 2 (Compromiso principalmente respiratorio, concomitante con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 aguda) y Clase 3 (Similar a enfermedad de Kawasaki).

### Recomendación

#### Inmunoglobulina G Intravenosa (IgGIV).

- Se recomienda el uso de Inmunoglobulina G intravenosa (IgGIV) a dosis de 2 g/kg (dosis máxima de 140 g) a todos los pacientes que cumplan criterios diagnósticos de SIMS-TAC.

#### Fuerte a favor

- Se sugiere individualizar el uso de IgGIV en aquellos pacientes con signos mínimos de inflamación y ausencia de afectación cardíaca o choque.

#### Débil a favor

- Se recomienda aplicar una segunda dosis de IgGIV a dosis de 2 g/kg en caso de no respuesta a las 36 horas de finalizada la primera dosis. Se considera como no respuesta a la IgGIV la persistencia de fiebre o evolución tórpida (choque o compromiso multisistémico), sumado a elevación progresiva o sostenida de parámetros inflamatorios considerando la ferritina, proteína C reactiva, procalcitonina y/o interleucina-6.

#### Fuerte a favor

#### Puntos de buena práctica clínica:

- La dosis de IgGIV es de 2 g/kg en infusión continua de mínimo 12 horas. En casos de sobrecarga hídrica se sugiere administrar dicha dosis en infusión durante 48 horas.
- Difiera el uso de vacunas que contengan sarampión o varicela durante 11 meses posterior a la administración de IgGIV.

### Recomendación

#### Esteroides sistémicos

Se recomienda el uso de esteroide sistémico en las siguientes situaciones:

- Falta de respuesta a la primera dosis de IgGIV: Esteroide a dosis baja, prednisolona por vía oral a máximo 1 mg/kg/día o su equivalente intravenoso, metilprednisolona 1-2 mg/kg/día dividido en dosis cada 8 horas, si hay intolerancia a la vía oral, durante 3 a 5 días.
- Falta de respuesta a la segunda dosis de IgGIV: Pulso de metilprednisolona a una dosis de 30 mg/kg/día dividido en dosis cada 8 horas (dosis máxima diaria: 1 gramo) por 3 días y luego continuar prednisolona oral (1-2 mg/kg/día) disminuyendo progresivamente la dosis en el lapso de 2 a 3 semanas o hasta la normalización de los marcadores inflamatorios.
- Cuadro de choque: Pulso de metilprednisolona a una dosis de 30 mg/kg/día dividido en dosis cada 8 horas (dosis máxima diaria: 1 gramo) por 3 días y luego continuar prednisolona oral (1-2 mg/kg/día) disminuyendo progresivamente la dosis en el lapso de 2 a 3 semanas o hasta la normalización de los marcadores inflamatorios.

#### Fuerte a favor

Se sugiere el uso de esteroide sistémico en la siguiente situación:

- Enfermedad similar al Kawasaki y alto riesgo de resistencia\* a IgGIV: Metilprednisolona a una dosis de 2 mg/

kg/día dividido cada 8 horas hasta que el paciente esté afebril, luego prednisolona oral (1-2 mg/kg/día) hasta normalización de la PCR y descenso gradual hasta suspensión durante 2-3 semanas.

#### **Débil a favor**

\*Pacientes no japoneses son considerados como de alto riesgo de resistencia a IgGIV si cumplen al menos uno de los siguientes criterios: aneurisma de la arteria coronaria (Z-score > 2,5 – 3) o edad ≤12 meses.

### **Recomendación**

#### **Aspirina**

- Se recomienda el uso de aspirina en casos catalogados como clase 3 (similar a enfermedad de Kawasaki) a dosis antiinflamatorias (30–50 mg/Kg/día, dosis máxima 2 g, dividido en 4 dosis) hasta control de la fiebre por más de 48 horas. Posteriormente, disminuir a una dosis antiagregante (3-5 mg/kg/día, dosis máxima 100 mg/día, en dosis única diaria) durante 6 a 8 semanas hasta tener normalización del conteo de plaquetas y evaluación normal confirmada de las arterias coronarias.

#### **Fuerte a favor**

- Se sugiere el uso de aspirina en aquellos pacientes que no cumplen criterios de enfermedad similar a Kawasaki, quienes cursen con trombocitosis (conteo plaquetario ≥ 450,000/μL) a dosis antiagregante (3 a 5 mg/kg/día, dosis máxima de 81 mg/día, en dosis única diaria) durante 6 a 8 semanas hasta tener normalización del conteo de plaquetas y evaluación normal confirmada de las arterias coronarias.

#### **Débil a favor**

#### Puntos de buena práctica:

- El uso de aspirina debe ser evitado en pacientes con un conteo plaquetario ≤80,000/μL, sangrado gastrointestinal, alteración de las pruebas de función hepática (hasta 5 veces los valores normales de las transaminasas), asma no controlada, intolerancia a la vía oral e infección por virus de influenza A o B.
- Realice una prueba de detección de influenza previo al uso de aspirina.
- Indique la administración de la vacuna contra la influenza estacional en pacientes en quien se prevé uso crónico de ASA.

### **Recomendación**

#### **Anticoagulación**

- Se sugiere individualizar el uso de anticoagulación profiláctica con heparina de bajo peso molecular si el nivel de dímero D está ≥5 veces el límite superior normal y si se documenta la presencia de al menos un factor de riesgo de enfermedad tromboembólica o ante el hallazgo de aneurisma de la arteria coronaria (z-score de 2.5–10).

#### **Débil a favor**

- Se sugiere considerar el uso prolongado de heparina de bajo peso molecular a dosis profiláctica en pacientes con niveles de dímero D marcadamente elevados al momento del egreso hospitalario y que presenten factores de riesgo para enfermedad tromboembólica hasta la resolución del factor de riesgo o 30 días post-egreso.

#### **Débil a favor**

- Se recomienda el uso de anticoagulación a una dosis terapéutica durante la hospitalización si hay trombosis documentada. Además, mantener al menos por 3 meses dependiendo de la resolución de trombosis y los factores de riesgo.

#### **Fuerte a favor**

- Se sugiere el uso de anticoagulación a una dosis terapéutica en forma indefinida en caso de aneurisma gigante de arteria coronaria con z-score >10 o durante al menos 2 semanas luego del egreso hospitalario frente a una fracción de eyección <35% según la evolución ambulatoria.

#### **Débil a favor**

#### Puntos de buena práctica:

Se consideran como factores de riesgo para enfermedad tromboembólica las siguientes condiciones:

- Catéter venoso central.
- Ventilación mecánica.
- Estancia prolongada (> 3 días).
- Inmovilidad completa según escala utilizada en cada institución.
- Obesidad.
- Malignidad activa, síndrome nefrótico, exacerbación de fibrosis quística, crisis vaso-oclusiva por enfermedad de células falciformes, recaída de enfermedad inflamatoria de base (lupus, artritis idiopática juvenil, enfermedad inflamatoria intestinal).
- Enfermedad cardíaca congénita o adquirida con estasis sanguíneo o retorno venoso alterado.
- Historia previa de eventos trombóticos venosos (ETV).
- Antecedente de ETV en familiar de primer grado antes de los 40 años o no provocado.
- Trombofilia conocida (deficiencia de proteína C, S anti-trombina III, mutación en el factor V de Leiden o en el Factor II G20210A, anticuerpos antifosfolípidos persistentes).
  - Pubertad, post-pubertad o edad > 12 años.
  - Uso de anticonceptivos orales que contengan estrógenos.
  - Estado post esplenectomía secundaria a hemoglobinopatía.

La dosis de heparina de bajo peso molecular (HBPM) debe ser indicada según la molécula y ajustado según la medición de anti-factor Xa si está disponible

**Tabla.** Dosificación recomendada de heparina de bajo peso molecular (HBPM) en pacientes con Síndrome Inflamatorio Multisistémico Temporalmente asociado a infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (SIMS-TAC)

Molécula		Tipo de dosis	
		Profiláctica	Terapéutica
Enoxaparina	<2 meses	0,75 mg/kg/cada 12 horas	1,5 mg/kg/cada 12 horas
	>2 meses	0,5 mg/kg/cada 12 horas	1 mg/kg/cada 12 horas
Dalteparina	<5 Kg	100 UI kg/cada 24 horas	200 UI kg/cada 24 horas
	>5 Kg	50 UI kg/cada 24 horas	150 UI kg/cada 24 horas
Nivel anti-Xa*		0,2 - 0,4 U/ml	0,5 a 1 U/ml

\*La muestra debe ser tomada entre 4 a 6 horas después de la administración del medicamento.

- Se aconseja no usar anticoagulación con HBPM en caso de tener menos de 50.000 plaquetas o en caso de sangrados severos que involucren sistema nervioso central o que determinen riesgo de hipovolemia por la intensidad de los mismos, o que se encuentren activos o en pacientes con fibrinógeno menor de 100 mg/dL por método de Clauss.
- Se aconseja no usar anticoagulación con HBPM asociado al uso de ASA a dosis mayores a 5 mg/kg/día.
- El uso de anticoagulación y antiagregación concomitante deben ser siempre guiados por un hematólogo pediatra o por el especialista tratante.
- El manejo de un paciente con un evento de tromboembolismo debe ser guiado por un hematólogo pediatra en caso de disponibilidad o por el especialista tratante.

## Recomendación

### Manejo de soporte

- Se recomienda individualizar el uso de vasoactivos, así como de cualquier soporte de oxígeno o ventilación mecánica.

### Fuerte a favor

### Otros medicamentos inmunomoduladores

- Se recomienda que el uso de otros medicamentos inmunomoduladores como tocilizumab para pacientes refractarios al manejo con dos dosis altas de Inmunoglobulina G intravenosa y pulsos de metilprednisolona debe ser discutido y aprobado por una junta interdisciplinaria citada para tal fin.

### Fuerte a favor

- Se sugiere el uso de IgG a dosis de 2 g/kg a todos los pacientes que cumplan criterios diagnósticos de SIMS-TAC.

### Débil a favor

- Se sugiere aplicar una segunda dosis de IgG a dosis de 2 g/kg en caso de no respuesta a las 36 horas de la primera dosis, con o sin esteroide a dosis baja (prednisolona por vía oral a máximo 1 mg/kg/día o su equivalente intravenoso si hay intolerancia a la vía oral, según respuesta).

### Débil a favor

- Se sugiere, además del uso de IgG, la administración de pulsos de metilprednisolona a 30 mg/kg/día por 3 días en caso de choque asociado a SIMS-TAC

### Débil a favor

- Se recomienda el uso de aspirina a dosis antiinflamatorias (30–50 mg/kg/día en 4 dosis) hasta control de la fiebre si no hay trombocitopenia, sangrado gastrointestinal, alteración de las pruebas de función hepática (hasta 5 veces los valores normales de transaminasas), asma no controlada, intolerancia a la vía oral o infección por virus de influenza A o B.

### Fuerte a favor

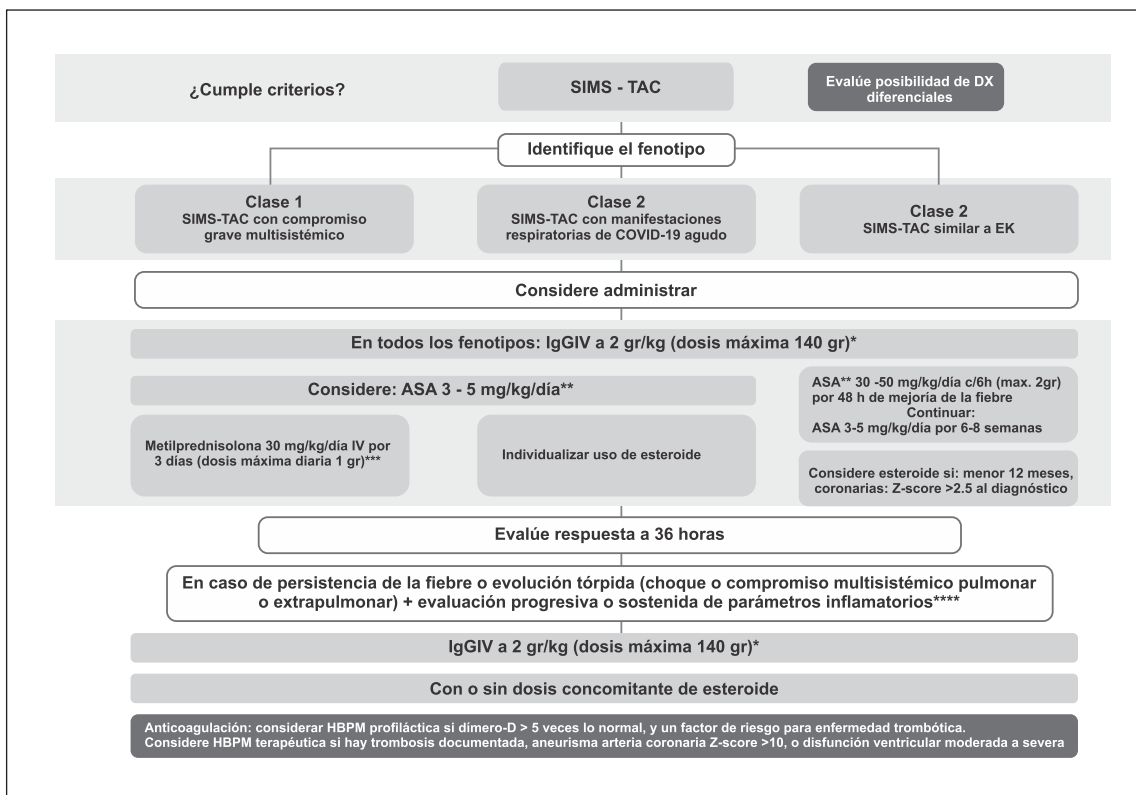
- Se recomienda el uso de aspirina a dosis antiagregante (3–5 mg/kg/día) una vez controlada la fiebre por más de 48 horas en caso de trombocitosis ( $\geq 450,000/\mu\text{L}$ ) o dilatación de las arterias coronarias hasta su resolución.

### Fuerte a favor

### Puntos de buena práctica:

- Al terminar los pulsos de esteroides, se sugiere dejar una dosis baja de esteroides que se irá disminuyendo en el lapso de 2 a 3 semanas.
- El uso de esteroides debe ir precedido por administración de manejo antiparasitario (albendazol o ivermectina).
- El uso de otros medicamentos inmunomoduladores como tocilizumab para el manejo de pacientes que presenten falla al manejo con dos dosis altas de Inmunoglobulina G endovenosa y ciclo de esteroides (metilprednisolona a 30 mg/kg/día por 3 días). Dicho manejo debe ser discutido y aprobado por una junta interdisciplinaria citada para tal fin.

## VI. 5.6. Flujograma de manejo para el síndrome inflamatorio multisistémico temporalmente asociado a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (SIMS-TAC)?



\*Se sugiere individualizar el uso de IgGIV en aquellos pacientes con signos mínimos de inflamación, que no cumplen criterios de EK, y ausencia de afectación cardíaca o choque,

\*\* No se indica ASA en: plaquetas < 80.000/  $\mu$ L, sangrado gastrointestinal, alteración de las pruebas de función hepática (hasta 5 veces los valores normales de transaminasas), asma no controlada, intolerancia a la vía oral, e infección por virus de influenza A o B.

\*\*\* Independientemente del fenotipo, en caso de choque se recomienda el uso de metilprednisolona a 30 mg/kg/día en 3 dosis

\*\*\*\* Dentro de los parámetros inflamatorios incluidos se encuentran: ferritina, proteína C reactiva, procalcitonina e interleukina-6

### VI.5.7. ¿Cuál es el seguimiento para los pacientes pediátricos con síndrome inflamatorio multisistémico temporalmente asociado a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (SIMS-TAC)?

En el contexto de la pandemia de SARS-CoV-2/COVID-19, la población pediátrica se ha considerado con manifestaciones clínicas menos significativas y severas en comparación con los adultos. Sin embargo, recientemente se ha identificado un grupo de menores de 21 años con manifestaciones clínicas similares a la enfermedad de Kawasaki, al síndrome de choque tóxico y, en algunos casos al síndrome de activación macrófaga que se ha denominado síndrome inflamatorio multisistémico temporalmente asociado a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Se han establecido criterios diagnósticos para su identificación e intervención apropiadas y, solamente hasta ahora se está describiendo la historia natural de su curso y desenlaces, lo que crea la necesidad de establecer el manejo y seguimiento multidisciplinario desde el momento de su sospecha inicial, durante su atención hospitalaria y, sin duda, en el seguimiento ambulatorio posterior.

Es importante individualizar la condición de cada paciente a la hora de definir el seguimiento, teniendo en cuenta que no todos los pacientes con SIMS-TAC (MISC-C) requieren hospitalización en cuidado intensivo.

Los pacientes con presentaciones menos severas podrían ser evaluados con estricto seguimiento de la historia clínica dirigida, examen físico amplio y pruebas de laboratorio establecidas en los criterios paraclínicos como hemograma, VSG, PCR, electrolitos, glicemia, albúmina, función hepática, bilirrubinas y, de acuerdo con los hallazgos ampliar estudio con BNP, troponina, ferritina, PT, PTT, fibrinógeno, triglicéridos, LDH, EKG y ecocardiograma<sup>25</sup>.

Se considera importante el seguimiento de los pacientes con presentaciones menos severas por pediatría entre 24-72 horas de su egreso y a la semana con laboratorios incluyendo hemograma VSG, PCR, BNP, dímero D, ferritina; los otros laboratorios se realizarán de acuerdo con la condición del paciente y las alteraciones que se hayan documentado<sup>36</sup>.

En pacientes con MISC- C con compromiso cardíaco<sup>25</sup> se debe realizar:

1. Medición de BNP y troponina, en caso de estar elevados deben ser monitorizados durante la hospitalización y de manera ambulatoria hasta que sean normalizados.
2. Las alteraciones de conducción deben ser evaluadas con EKG cada 48 horas durante la hospitalización y luego en cada visita de seguimiento, si se observan anomalías de la conducción se sugiere la realización de monitorización con Holter.
3. Ecocardiograma debe incluir evaluación ventricular, valvular, presencia de derrame pericárdico y medicación de arterias coronarias con cálculo de Z score. Se realizará ecocardiograma al diagnóstico, repetirse entre los días 7-14 y, posteriormente entre la semana 4-6. En caso de encontrarse anomalías la frecuencia será definida por los hallazgos y/o al año del diagnóstico<sup>25,36</sup>.
4. Para los pacientes con severa disfunción de ventrículo derecho se sugiere RMN cardíaca 2 a 6 meses después de diagnóstico.

En relación con los seguimientos en casos similares a enfermedad de Kawasaki:

1. Si los pacientes han presentado manifestaciones similares a enfermedad de Kawasaki se hará seguimiento por infectología pediátrica para recomendaciones en relación con las indicaciones de vacunación si ha recibido inmunoglobulina, si requiere vacunas vivas que se hayan diferido o si recibe ASA para la indicación de vacuna contra la influenza.
2. El seguimiento en caso de compromiso coronario por cardiología pediátrica es definitivo y a largo plazo, especialmente con los controles ecocardiográficos y para establecer duración de manejo con ASA.
3. Se requiere seguimiento de reumatología pediátrica si ha requerido manejo antiinflamatorio adicional, como terapia corticoide en bolos o de mantenimiento o terapia biológica.

En los casos que hayan cursado con síndrome de activación macrofagia debe tener seguimiento cercano por hematología pediátrica.

Solo se han reportados los desenlaces al terminar la hospitalización, pero no en el seguimiento posterior y, por lo tanto, se requiere establecer un seguimiento que permita una mejor aproximación a los desenlaces clínicos y sus efectos a largo plazo que se están conociendo hasta este momento.

La identificación temprana de los desenlaces a corto, largo y mediano plazo de los pacientes identificados con criterios diagnósticos de síndrome inflamatorio multisistémico en niños temporalmente asociado a SARS-CoV-2/COVID-19 es necesaria para establecer sus implicaciones en la salud integral de los afectados y su diferenciación con condiciones similares como enfermedad de Kawasaki.

#### Puntos de buena práctica:

- El seguimiento de los pacientes con SIMS-TAC requiere un equipo multidisciplinario con participación de pediatría, infectología, reumatología y de acuerdo con el compromiso otras especialidades como oftalmología, neurología, cardiología, nefrología, lo cual dependerá de las manifestaciones y complicaciones presentadas durante la hospitalización.
- Es importante individualizar la condición de cada paciente a la hora de definir el seguimiento, teniendo en cuenta que no todos los pacientes con SIMS-TAC requieren hospitalización en unidad de cuidado intensivo.

#### **VI.5.8. ¿Cómo debe ser el aislamiento de los pacientes pediátricos con diagnóstico de SIMS-TAC?**

Se reconoce que la patogenia de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 especialmente en pediatría, representa dos fases distintas pero superpuestas de la infección por SARS-CoV-2; la primera es desencadenada por el virus propiamente dicho y la segunda, desencadenada por la respuesta inmune del huésped. A diferencia de la mayoría de las enfermedades infecciosas, la respuesta inmunitaria inflamatoria del huésped en infección por SARS-CoV-2/COVID-19 parece causar más daño al individuo infectado, que el propio patógeno<sup>37</sup>.

Se ha planteado la hipótesis de que el Síndrome Multinflamatorio Sistémico, Temporalmente Asociado a infección por SARS-CoV-2/COVID19 (SIMS-TAC) representa un síndrome posinfección 1??. En la mayoría de series publicadas ha habido un período de tiempo entre el pico de mayor circulación de virus en adultos y la presentación de casos de SIMS-TAC, entre dos a cuatro semanas (2-4), que coincide con el momento de la inmunidad adquirida y respalda la teoría de que el SIMS-TAC puede representar una complicación postinfecciosa del virus, en lugar de una infección aguda, al menos en algunos niños<sup>37</sup>.

De acuerdo con la serie de casos presentada por el CDC, que incluyó a 570 pacientes con SIMS-TAC, el porcentaje de positividad de la PCR-RT y anticuerpos fue variable de acuerdo con el fenotipo o clase de presentación. En el fenotipo 1, predominantemente con datos de compromiso cardiovascular, gastrointestinal, y con mínimos síntomas respiratorios, la mayoría de pacientes (>98%) presentaron anticuerpos positivos, y muy pocos PCR-RT positiva (0,5%), en el grupo 2, el 76% de los pacientes cursaron con síntomas respiratorios y el 85% presentaron PCR-RT positiva, y en el grupo 3, solo el 2%. es decir, la mayoría de los pacientes con SIMS-TAC presentan anticuerpos positivos (Clase 1 y 3), con PCR negativa, a excepción de la clase 2, con mayor porcentaje de positividad en PCR-RT<sup>26</sup>.

Reportes iniciales de China que describieron la dinámica de los anticuerpos en la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, reportaron seroconversión para IgG en 100% de los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 para el día 17 a

19 después del inicio de los síntomas, mientras que el pico de IgM se identificó en un 94% de pacientes para el día 20 a 22 desde el inicio de los síntomas<sup>6</sup>. Una revisión sistemática de la literatura reciente usando diferentes pruebas diagnósticas detectó IgM en un 23% de los casos, a la semana de inicio de los síntomas, en un 58% de los casos a las dos semanas y en un 75% a las tres semanas, con porcentajes de detección de IgG de 30%, 66% y 88% respectivamente<sup>38</sup>.

Se ha demostrado que una PCR-RT positiva en un paciente con SIMS-TAC se asocia con una carga viral más baja en comparación con la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 grave (aguda). El umbral del ciclo de RT-PCR del SARS-CoV-2 (Cts) de los aspirados nasofaríngeos (que se correlacionan inversamente con la carga viral) fueron predictivos de las cohortes clínicas y diferentes en pacientes con SIMS-TAC. Los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 grave se presentaron con Cts bajo, mientras que aquellos con SIMS-TAC presentaron Ct alto (media [IC del 95%]; grave: 28,0 [26,8-29,1] versus MIS-C: 37,9 [34,8-41,0],  $p=0,011$ ). Los Cts positivos, pero altos asociados con SIMS-TAC apoyan una etiología postinfecciosa, y sugieren una menor posibilidad de transmisión<sup>39</sup>.

Teniendo en cuenta la poca viabilidad del virus y su capacidad de transmisión después de 10 días de iniciados los síntomas, las recomendaciones actuales tanto de CDC, como OMS y de este consenso plantean el aislamiento de los pacientes sintomáticos por un periodo de 10 días desde el inicio de los síntomas con mejoría clínica asociada; incluso algunas publicaciones han determinado la inviabilidad del virus, incluso con PCR-RT positiva por encima del día 8 del inicio de los síntomas, en casos sintomáticos leves o moderados<sup>40</sup>. Contar con anticuerpos positivos en SIMS-TAC en la mayoría de los casos, plantea, por tanto, que para ese momento posiblemente han transcurrido más de 10 días de la enfermedad y su posibilidad de transmisión posiblemente es baja.

Teniendo en cuenta la evidencia presentada, el SIMS-TAC parece tener un origen postinfeccioso, y por tanto poco probable la transmisión, sin embargo, por lo reciente de esta patología y el porcentaje variable de positividad de la PCR-RT, especialmente en aquellos pacientes con fenotipo 2, se considera en caso de positividad de PCR-RT o de síntomas respiratorios asociados (con anticuerpos positivos), mantener las medidas de aislamiento descritas en este consenso, para casos de infección aguda por SARS-CoV-2/COVID-19.

### Recomendación

- Se recomienda continuar las medidas de aislamiento para infección aguda por SARS-CoV-2/COVID-19 descritas en este consenso en pacientes con SIMS-TAC con RT-PCR positiva o con reporte pendiente y/o en quienes presentan síntomas respiratorios (Clase 2).

**Fuerte a favor**

- Se recomienda levantar las medidas de aislamiento para SARS-CoV-2/COVID-19 en pacientes con SIMS-TAC con anticuerpos positivos y RT-PCR negativa que no cursen con síntomas respiratorios (Clase 1, Clase 3).

**Fuerte a favor**

### Referencias

1. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kafrou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA* 2020 Jun 8.
2. Chiotos K, Bassiri H, Behrens EM, Blatz AM, Chang J, Diorio C, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During the Coronavirus 2019 Pandemic: A Case Series. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2020 Jul 13;9(3):393-398.
3. Capone CA, Subramony A, Sweberg T, Schneider J, Shah S, Rubin L, et al. Characteristics, Cardiac Involvement, and Outcomes of Multisystem Inflammatory Disease of Childhood (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 Infection. *J Pediatr* 2020 Jun 14.
4. Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, Bansal PB, Kowalsky S, Trachtman R, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 Infection: A Multi-institutional Study from New York City. *J Pediatr* 2020 Jun 14.
5. Belot A, Antona D, Renolleau S, Javouhey E, Hentgen V, Angoulvant F, et al. SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 March to 17 May 2020. *Euro Surveill* 2020 Jun;25(22):2001010. doi: 10.2807/1560.
6. Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, Caseris M, Basmaci R, Lachaume N, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. *Ann Rheum Dis* 2020 Aug;79(8):999-1006.
7. 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;369:m2094.
8. Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, Prabhu N, Krishnamurthy R, Richter AG, et al. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Cardiac Features, Management and Short-Term Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. *Pediatr Cardiol* 2020 Jun 12:1-11.
9. Miller J, Cantor A, Zachariah P, Ahn D, Martinez M, Margolis K. Gastrointestinal symptoms as a major presentation component of a novel multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) that is related to COVID-19: a single center experience of 44 cases. *Gastroenterology* 2020 Jun 4.
10. Royal College of Paediatrics and Child Health. RCPCH Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. 2020; Available at: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>.
11. CDC. Case Definition for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). 2020; Available at: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>.
12. WHO. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. *Scientific Brief*. 2020.
13. Rodríguez Y, Novelli L, Rojas M, De Santis M, Acosta-Ampudia Y, Monsalve DM, et al. Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19. *J Autoimmun* 2020 Jun 16:102506.
14. Perez-Toledo M, Faustini SE, Jossi SE, Shields AM, Kanthimathinathan HK, Allen JD, et al. Serology confirms SARS-CoV-2 infection in PCR-negative children presenting with Paediatric Inflammatory Multi-System Syndrome. *medRxiv* 2020 Jun 7.
15. Son MBF. Pediatric inflammatory syndrome temporally related to covid-19. *BMJ* 2020 Jun 3;369:m2123.
16. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation* 2020 May 17.
17. Dolinger MT, Person H, Smith R, Jarchin L, Pittman N, Dubinsky MC, et al. Pediatric Crohn's Disease and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) and COVID-19 Treated with Infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020 May 22.



18. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020 May 23;395(10237):1607-1608.
19. 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):1771-1778.
20. Dallan C, Romano F, Siebert J, Politi S, Lacroix L, Sahyoun C. Septic shock presentation in adolescents with COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health* 2020 Jul;4(7):e21-e23.
21. Grimaud M, Starck J, Levy M, Marais C, Chareyre J, Khraiche D, et al. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. *Ann Intensive Care* 2020 Jun 1;10(1):69-8.
22. Waltuch T, Gill P, Zinns LE, Whitney R, Tokarski J, Tsung JW, et al. Features of COVID-19 post-infectious cytokine release syndrome in children presenting to the emergency department. *Am J Emerg Med* 2020 May 23.
23. Cabrero-Hernández M, García-Salido A, Leoz-Gordillo I, Alonso-Cadenas JA, Gochi-Valdovinos A, González Brabin A, et al. Severe SARS-CoV-2 Infection in Children With Suspected Acute Abdomen: A Case Series From a Tertiary Hospital in Spain. *Pediatr Infect Dis J* 2020 May 26.
24. Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M, Boneparth A, Kernie SG, Orange JS, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Related to COVID-19 in Previously Healthy Children and Adolescents in New York City. *JAMA* 2020 Jun 8.
25. ACR. Clinical Guidance for Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in COVID-19. . 2020; Available at: <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/ACR-COVID-19-Clinical-Guidance-Summary-MIS-C-Hyperinflammation.pdf>.
26. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children — United States, March–July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:1074-1080.
27. Jonat B, Gorelik M, Boneparth A, Geneslaw AS, Zachariah P, Shah A, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Children's Hospital in New York City: Patient Characteristics and an Institutional Protocol for Evaluation, Management, and Follow-Up. *Pediatric Critical Care Medicine* 2020;Online First.
28. Zahra B, Johanne A, Méot Mathilde, Mehdi O, Sylvain R, Lucile H, et al. Addition of Corticosteroids to Immunoglobulins Is Associated With Recovery of Cardiac Function in Multi-Inflammatory Syndrome in Children. *Circulation* 2020;142(23):2282-2284.
29. Ouldali N, Toubiana J, Antona D, Javouhey E, Madhi F, Lorrot M, et al. Association of Intravenous Immunoglobulins Plus Methylprednisolone vs Immunoglobulins Alone With Course of Fever in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *JAMA* 2021.
30. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 1. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)* 2020;72(11):1791-1805.
31. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2. *Arthritis Rheumatol* 2020.
32. García-Salido A, Antón J, Martínez-Pajares JD, Giralt Garcia G, Gómez Cortés B, Tagarro A, et al. Spanish consensus document on diagnosis, stabilisation and treatment of pediatric multisystem inflammatory syndrome related to SARS-CoV-2 (SIM-PedS). *Anales de pediatria (Barcelona, Spain : 2003)* 2021;94(2):116.e1-116.e11.
33. Harwood R, Allin B, Jones CE, Whittaker E, Ramnarayan P, Ramanan AV, et al. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. *The Lancet Child & Adolescent Health* 2021;5(2):133-141.
34. Goldenberg NA, Sochet A, Albisetti M, Biss T, Bonduel M, Jaffray J, et al. Consensus-based clinical recommendations and research priorities for anticoagulant thromboprophylaxis in children hospitalized for COVID-19-related illness. *J Thromb Haemost* 2020;18(11):3099-3105.
35. Karimi M, Bozorgi H, Zarei T, Bordbar M, Amanati A, Safaei A, et al. Antithrombotic prophylaxis in children and adolescents' patients with SARS-CoV-2 (COVID-19) infection: A practical guidance for clinicians. *Acta Biomed* 2020 Nov 10;91(4):e2020170.
36. Hennon TR, Penque MD, Abdul-Aziz R, Alibrahim OS, McGreevy MB, Prout AJ, et al. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. *Prog Pediatr Cardiol* 2020;57:101232.
37. Frenkel LD, Gomez F, Bellanti JA. COVID-19 in children: Pathogenesis and current status. *Allergy and Asthma Proceedings* 2021 January;42(1).
38. Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Spijker R, Taylor-Phillips S, et al. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020 June(6).
39. Diorio C, Henrickson SE, Vella LA, McNerney KO, Chase J, Burudpakdee C, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2. *The Journal of clinical investigation* 2020 November;130(11):5967-5975.
40. Perera, Ranawaka A P M, Tso E, Tsang OTY, Tsang DNC, Fung K, Leung YWY, et al. SARS-CoV-2 Virus Culture and Subgenomic RNA for Respiratory Specimens from Patients with Mild Coronavirus Disease. *Emerging infectious diseases* 2020 November;26(11):2701-2704.

## VI.6. VACUNACIÓN

### VI.6.1. ¿Qué consideraciones deben tenerse en cuenta con respecto a la aplicación de vacunas en tiempos de pandemia?

En un contexto de pandemia como en el que se encuentran muchos países a nivel mundial, la selección de prioridades en salud debe estar guiada por el contexto propio del sistema de salud y la carga local de enfermedad, pero en forma prioritaria debe estar inicialmente orientada a prevenir enfermedades transmisibles, evitando la morbilidad y mortalidad materna e infantil, la prevención de exacerbaciones agudas de afecciones crónicas mediante el mantenimiento de regímenes de tratamiento establecidos, y manejo de condiciones de emergencia que requieran intervención urgente<sup>1</sup>. Por tanto, al planificar el funcionamiento de medidas vitales y esenciales para la sociedad como es la vacunación rutinaria, se debe tener en cuenta que cualquier interrupción de los servicios de inmunización, incluso por periodos cortos, traerá como resultado una acumulación de individuos susceptibles y una mayor probabilidad de brotes de enfermedades prevenibles por vacunación (EPV), causando no sólo un incremento en la morbimortalidad sino una carga mayor sobre los sistemas de salud que ya están respondiendo al COVID-19<sup>2</sup>. Esta situación ya ha sido observada en brotes previos como el de ébola en África occidental entre 2014-2015, donde se demostró que el aumento en el número de muertes causadas por sarampión, malaria, VIH/SIDA y tuberculosis atribuible a fallas del sistema de salud, superó las muertes por ébola<sup>1,3,4</sup>.

Teniendo en cuenta que la inmunización es un componente esencial de los servicios de salud, la OMS recomienda que la vacunación no debe ser interrumpida<sup>5</sup>. La inmunización de rutina debe mantenerse siempre que las medidas de respuesta a la pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19 lo permitan. Ahora más que nunca deben mantenerse altas coberturas para evitar brotes por enfermedades prevenibles por vacunación para los diferentes grupos etáreos contemplados en los Programas Ampliados de Inmunización (PAI) de cada país, enfatizando en las cohortes atrasadas y en los grupos con factores de riesgo y priorizados según condiciones especiales.

La importancia de mantener la vacunación rutinaria se ve reforzada si tenemos en cuenta que se plantea que las vacunas vivas contra polio, sarampión y tuberculosis entre otras, pueden estimular y madurar la respuesta de células Natural Killer (NKC) y T citotóxicas además de estimular la producción de citoquinas inherentes a la respuesta inmune que podrían potencialmente prevenir infecciones virales respiratorias incluyendo la infección por SARS-CoV2/COVID-19<sup>6</sup>.

Los trabajadores de la salud son uno de los grupos que tiene un alto riesgo de contraer SARS-Cov-2, y desarrollar COVID-19 en cualquiera de sus manifestaciones clínicas. Hay dos ensayos clínicos en curso los cuales tienen como objetivo estudiar los efectos de la vacuna BCG administrada a los trabajadores de la salud directamente involucrados en la atención de pacientes con COVID-19<sup>8,9</sup>. No hay evidencia suficiente hasta el momento que demuestre que la vacuna Bacille Calmette-Guérin (BCG) proteja a las personas contra la infección con el virus SARS-CoV2/COVID-19<sup>7</sup>.

Con respecto a la vacunación con vacuna oral de polio (OPV) no hay evidencia que la aplicación de esta vacuna prevenga la infección por SARS-CoV2/COVID-19; sólo hay un estudio en curso aprobado por la FDA en Estados Unidos en esta línea de investigación.

### **Consideraciones para implementar la vacunación**

Recomendaciones para vacunar en época de pandemia<sup>8</sup>:

- Seguir las pautas existentes sobre las medidas de prevención de infección por COVID-19 durante las sesiones de inmunización.
- Permitir solo un padre o tutor acompañante a la sesión.
- No asistir a la sesión si ellos o cualquiera de sus hijos tienen síntomas de una infección respiratoria (como fiebre, dolor de garganta, secreción nasal, dificultad para respirar o tos) o si han regresado del extranjero en los últimos 14 días, o se les ha dicho que se auto aíslen por sospecha o confirmación de Covid-19, en este caso debe reprogramarse la cita en forma telefónica.
- Todo usuario debe lavarse las manos o usar desinfectante para manos en la entrada de la recepción o en el área de espera.
- Garantizar el distanciamiento físico con al menos 2 metros de distancia entre cada usuario, factor extremadamente importante para mantener el orden y el flujo hacia el área de vacunación, si llegan varios pacientes al mismo tiempo; implementar medidas opcionales como sistemas de citas para vacunas, llamadas telefónicas al momento de ingreso y/o áreas de espera alternas sin que existan aglomeraciones (ej. espera en los automóviles) antes y después de la vacunación, con el fin de monitorear un evento adverso después de la misma.
- Priorizar las vacunas de series primarias y las ya establecidas en el PAI. Este aspecto es especialmente importante para

las vacunas contra sarampión, rubéola, parotiditis, polio-mielitis y otras vacunas combinadas, así como la vacunación contra influenza y neumococo en cohortes con comorbilidades o condiciones especiales. Ver Manual técnico administrativo del Programa Ampliado de Inmunizaciones PAI Colombia 2015-2016 en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/paginas/freesearchresults.aspx?k=manual%20tecnico&scope=Todos>; Guías para la inmunización del adolescente y adulto en Colombia. Documento de actualización 2016 en <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0123939216300285?via%3Dihub>; y Lineamientos para la vacunación contra influenza estacional cepa sur 2020 en Colombia en <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ET/lineamientos-vacunacion-contrainfluenza.pdf>.

- Evitar las campañas de vacunación masiva de acuerdo a la situación epidemiológica vigente.
- Vacunar a los recién nacidos (según el calendario nacional de vacunación) en los hospitales de atención materno-infantil.
- Establecer un acuerdo de administración segura con el servicio prestador de salud, preferiblemente a nivel domiciliario, si la administración se ha diferido por la situación epidemiológica generada por el SARS-CoV-2/COVID-19.
- Comunicar claramente a la comunidad y a los profesionales de la salud (a través de anuncios o carteles con mensajes claves) las razones para incluir la inmunización como uno de los servicios de salud prioritarios durante la pandemia de COVID-19, así como los riesgos de las EPV y los beneficios de la vacunación, al igual que anticipar el posible aumento de ESAVIs (Evento Supuestamente Atribuido a Vacunación o Inmunización) dada la coincidencia de SARS-CoV-2 en la comunidad.
- Recordar que si la capacidad del sistema de Salud lo permite, la vacunación debe realizarse en los puntos y lugares establecidos, garantizando el cumplimiento de las medidas de bioseguridad y utilizando los EPP correspondientes según el área. En caso de evidenciar disminución en el suministro de vacunas debe priorizarse la vacunación para las poblaciones vulnerables y de alto riesgo ya descritas anteriormente<sup>4</sup>.
- Fijar, siempre que sea posible, los servicios de vacunación en un área exclusiva diferente a las áreas destinadas para otros servicios.
- Continuar la vigilancia rutinaria de EPV, utilizando y optimizando la tecnología disponible. Priorizar la vigilancia de enfermedades con potencial epidémico como influenza, meningococo, fiebre amarilla, sarampión, rubeola, difteria, y polio.
- Mantener la vacunación contra Sarampión con dosis 0 para los lactantes entre 6-11 meses en municipios con mayor riesgo o brotes activos de sarampión, así como en zonas fronterizas<sup>9</sup>.
- Posponer y reprogramar la vacunación de adolescentes hasta cuando sea más oportuno<sup>10</sup>.

## Vacunación contra influenza, neumococo y sarampión

La emergencia de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 está reforzando la importancia de la prevención y control de infecciones causadas por diferentes agentes infecciosos a nivel respiratorio especialmente la influenza y el neumococo. Diferentes organizaciones de salud recomiendan la vacuna contra la influenza en los menores de 5 años, embarazadas, adultos > 65 años e individuos de cualquier edad con comorbilidades o condiciones médicas crónicas. La vacunación a los trabajadores de la salud es una medida efectiva si se asegura una cobertura que se refleje en la protección y reducción de las infecciones asintomáticas y sintomáticas del 70-91%, tal como se reflejan diferentes revisiones sistemáticas y metaanálisis<sup>11,12</sup>. La vacunación a los trabajadores de la salud es una medida efectiva si se asegura una cobertura que se refleje en la protección y reducción de las infecciones asintomáticas y sintomáticas del 70-91%, tal como se identifica en diferentes revisiones sistemáticas y metaanálisis<sup>11,12</sup>. Colombia enfoca el programa de vacunación contra influenza a los menores entre 6-23 meses, embarazadas, poblaciones de cualquier edad con patologías crónicas y los mayores de 60 años. La vacuna cepa sur 2020-2021 disponible por el Ministerio de Salud y Protección Social, basada en la recomendación de la Organización Mundial de la Salud [OMS], protege contra los virus tipo A/ Brisbane/ 02/2018 (H1N1) pdm09, virus similar a A/ Australia del Sur/ 34/2019 (H3N2) y el virus tipo B /Washington/ 02/2019 (linaje B/ Victoria)<sup>13</sup>.

*Streptococcus pneumoniae* continúa siendo el principal agente etiológico de la neumonía adquirida en la comunidad y una causa significativa de otras infecciones severas en grupos de alto riesgo, especialmente la población pediátrica, los adultos mayores y las poblaciones con comorbilidades especialmente en temporadas de picos de influenza<sup>14</sup>. La prevención de las infecciones por *Streptococcus pneumoniae*, representa un método efectivo para reducir la carga de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) tanto en adultos como en niños. La mortalidad debida a ENI independiente del tratamiento recibido es elevada, fluctuando entre 10 a 25% de los pacientes siendo la neumonía el principal foco<sup>15</sup>.

La vacunación rutinaria contra neumococo con vacunas conjugadas tienen un efecto directo en la reducción de carga de enfermedad contra los serotipos vacunales y además tiene efectos indirectos gracias a la disminución en la portación nasofaríngea y su efecto rebaño<sup>16</sup>. Un ejemplo de este caso, es el uso de la vacuna neumocócica conjugada en Estados Unidos, donde al cabo de un año de su introducción, la incidencia de la enfermedad neumocócica invasiva cayó en 69% entre los niños menores de 2 años vacunados, pero también, mostró un descenso del 32% en adultos jóvenes (de 20 a 39 años) y del 18 % entre los grupos de más edad (más de 65 años), ninguno de los cuales había recibido nunca la vacuna<sup>17</sup>.

La introducción universal de las vacunas contra rotavirus, influenza y neumococo disminuyeron la mortalidad por cualquier causa en menores de 5 años en el 34%<sup>18</sup>.

El Programa Ampliado de Inmunizaciones de Colombia cuenta con vacunación universal neumocócica conjugada para menores de 15 meses<sup>19</sup>. La vacuna polisacárida 23 [PPV23] que incluye protección contra 23 serotipos de neumococo ha sido ampliamente discutida y recomendada en los adultos mayores de 65 años e individuos con comorbilidades o condiciones de alto riesgo. La Asociación Colombiana de Infectología - ACIN, desarrolló las guías de inmunización en adolescentes y adultos e incluyó los pacientes de alto riesgo<sup>20</sup>.

Si debido a la propagación de COVID-19 es necesario posponer la vacunación contra sarampión, se deben intensificar los esfuerzos para rastrear a los niños no vacunados, así como a las poblaciones más vulnerables para que puedan recibir vacunas contra el sarampión tan pronto como sea posible<sup>21</sup>.

### Recomendación

- Se recomienda continuar el esquema de vacunación rutinario de acuerdo con las edades y condiciones especiales de la población objeto, (recién nacidos, lactantes, preescolares, escolares, y adolescentes, gestantes, adultos mayores, y personas con comorbilidades, así como la población general que requiera la vacunación).

#### Fuerte a favor

- Se recomienda posponer el esquema de vacunación rutinario en paciente con sospecha o confirmación de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 hasta su recuperación.

#### Fuerte a favor

- Se recomienda realizar la vacunación bajo las medidas de distanciamiento físico y con todas las medidas de protección personal tanto por parte de los trabajadores de la salud como de los asistentes a los puestos de vacunación

#### Fuerte a favor

#### Punto de buena práctica:

- La población objeto de vacunación contra neumococo en Colombia debe continuar el esquema de vacunación para neumococo del Programa Ampliado de Inmunizaciones.
- La vacunación contra influenza con la cepa-sur 2020-2021 debe seguir los lineamientos establecidos por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia desde abril del 2020.

### Referencias

- World Health Organization (WHO). COVID-19: operational guidance for maintaining essential health services during an outbreak: interim guidance, 25 March 2020 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020. Available from: <https://www.who.int/publications-detail/covid-19-operational-guidance-for-maintaining-essential-health-services-during-an-outbreak>

2. Organization WH. Guidance on routine immunization services during COVID-19 pandemic in the WHO European region [Internet]. Geneva; 2020. Available from: [http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0004/433813/Guidance-routine-immunization-services-COVID-19-pandemic.pdf?ua=](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0004/433813/Guidance-routine-immunization-services-COVID-19-pandemic.pdf?ua=)
3. Elston JWT, Cartwright C, Ndumbi P, Wright J. The health impact of the 2014-15 Ebola outbreak. *Public Health* [Internet]. 2017;143:60-70. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/28159028>
4. PAHO. The Immunization Program in the Context of the COVID-19 Pandemic [Internet]. 2020. Available from: [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51992/immunizCovid03262020\\_eng.pdf?sequence=5](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51992/immunizCovid03262020_eng.pdf?sequence=5)
5. World Health Organization WHO. Highlights from the Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization [Internet]. [cited 2020 May 4]. Available from: [https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2020/april/SAGE\\_Highlights\\_MarchApril\\_2020.pdf](https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2020/april/SAGE_Highlights_MarchApril_2020.pdf)
6. Salman S, Salem ML. Routine childhood immunization may protect against COVID-19. *Med Hypotheses* [Internet]. 2020;140:109689. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306987720304837>
7. Hamiel U, Kozer E, Youngster I. SARS-CoV-2 Rates in BCG-Vaccinated and Unvaccinated Young Adults. *JAMA* [Internet]. 2020 May 13; Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8189>
8. NSW Government. Immunisation services during COVID-19 [Internet]. 2020 [cited 2020 May 13]. Available from: <https://www.health.nsw.gov.au/immunisation/Pages/vaccination-advice-during-covid-19.aspx>
9. World Health Organization. Immunization, Vaccines and Biologicals: More than 117 million children at risk of missing out on measles vaccines, as COVID-19 surges [Internet]. 2020. Available from: [https://www.who.int/immunization/diseases/measles/statement\\_missing\\_measles\\_vaccines\\_covid-19/en/](https://www.who.int/immunization/diseases/measles/statement_missing_measles_vaccines_covid-19/en/)
10. LAC, DPH, VPDCP, CDC. Guidance for Maintaining Childhood Immunizations During COVID19 Pandemic [Internet]. 2020. Available from: [http://publichealth.lacounty.gov/ip/Docs/COVID\\_19/Guidance for Maintaining Childhood IZ\\_COVID-19.pdf](http://publichealth.lacounty.gov/ip/Docs/COVID_19/Guidance for Maintaining Childhood IZ_COVID-19.pdf)
11. Kuster SP, Shah PS, Coleman BL, Lam P-P, Tong A, Wormsbecker A, et al. Incidence of Influenza in Healthy Adults and Healthcare Workers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* [Internet]. 2011 Oct 18;6(10):e26239. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026239>
12. Restivo V, Costantino C, Bono S, Maniglia M, Marchese V, Ventura G, et al. Influenza vaccine effectiveness among high-risk groups: A systematic literature review and meta-analysis of case-control and cohort studies. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2018 Mar 4;14(3):724-35. Available from: <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1321722>
13. Ministerio de Salud de Colombia, Grupo de Gestión Integrada de Enfermedades Inmunoprevenibles, Programa Ampliado de Inmunizaciones [PAI]. Lineamientos para la vacunación contra influenza estacional cepa sur 2020).
14. Abelda-Alonso G, Rombauts A, Gudiol C, Meije Y, et al. Influenza and bacterial coinfection in adults with community-acquired pneumonia admitted to conventional wards: Risk factors, Clinical features, and outcomes. *Open Forum Infectious Diseases*. Accepted 25 February 2020.
15. Aliberti S, Matero M, Mirsaeidi M, Blasi F. The role of Vaccination in preventing pneumococcal diseases in adults. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 52-58).
16. Cohen O, Knoll M, O'Brien K, Ramakrishnan M, Constenla D, Privor-Dumm L, et al. Pneumococcal conjugate vaccine (PCV) product assessment. *Balt MD Johns Hopkins Bloom Sch Public Heal*. 2017;
17. Anderson EJ, Daugherty MA, Pickering LK, Orenstein WA, Yorgev R. Protecting the Community Through Child Vaccination. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2018 Feb 17;67(3):464-71. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciy142>
18. Richardson V, Sánchez-Urbe E, Esparza-Aguilar M, Esteves-Jaramillo A, Suárez-Idueta L. Contribution of Mexico's universal immunization program to the fourth millennium development goal. *Rev Panam Salud Pública*. 2014;35:248-55.
19. Programa Ampliado de Inmunizaciones PAI. Colombia. <https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/Vacunacion/Paginas/pai.aspx>
20. Gómez Muñoz JM, Gómez Rincón JM, Alí Munive A. et al. Guías para la inmunización del adolescente y del adulto. Documento de actualización 2016. *Infectio* 2016; 20: 192-210
21. The Measles & Rubella Initiative. More than 117 million children at risk of missing out on measles vaccines, as COVID-19 surges [Internet]. 2020. Available from: <https://measlesrubellainitiative.org/measles-news/more-than-117-million-children-at-risk-of-missing-out-on-measles-vaccines-as-covid-19-surges/>



**infectio**



PARTICIPANTES

Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

## Nombres y perfiles de los autores y participantes Sección VI. Población pediátrica

Adriana Díaz Maldonado  
Pediatra, Especialista en reumatología pediátrica  
Fundación Homi-Hospital de la Misericordia  
Instituto Roosevelt  
Care for Kids –Bogotá

Carlos Alberto Pardo González  
Médico pediatra oncohematólogo  
Líder unidad Oncohematología pediátrica  
Fundación Hospital de la Misericordia  
Profesor Universidad Nacional de Colombia

Claudia Patricia Beltrán Arroyave  
Médico pediatra infectólogo  
Universidad de Antioquia,  
Clínica del Prado, Clínica El Rosario,  
Hospital Infantil Concejo de Medellín.  
Sociedad Colombiana de Pediatría

Diana Carolina Medina Ramos  
Infectóloga Pediatra  
Fundación Cardioinfantil  
Universidad El Bosque  
Universidad El Rosario  
Universidad La Sabana

Diana Cristina Ortiz Marín  
Infectóloga infantil  
IPS universitaria Clínica León XIII.  
Sura EPS.  
Docente Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín.

Eduardo López Medina  
Médico pediatra infectólogo  
Epidemiólogo  
Centro de Estudios en Infectología Pediátrica  
Universidad Del Valle  
Centro médico Imbanaco

Germán Camacho Moreno  
Médico pediatra infectólogo  
Fundación HOMI Hospital pediátrico de la Misericordia.  
Fundación Hospital Infantil Universitario de San José.  
Hospital San Rafael de Facatativá.  
Profesor asistente Universidad Nacional de Colombia.  
Asociación Colombiana de Infectología - ACIN

Isabel Cristina Hurtado  
Médico pediatra infectólogo  
Universidad del Valle  
Secretaría Departamental de Salud del Valle

Iván Felipe Gutiérrez  
Médico pediatra infectólogo  
Clínica Infantil Santa María del Lago  
Clínica Infantil Colsubsidio.

Jaime Alberto Patiño Niño  
Médico pediatra infectólogo  
Fundación Valle del Lili, Cali  
Universidad ICESI  
Asociación Colombiana de Infectología - ACIN

José Alejandro Mojica Madera  
Médico pediatra infectólogo  
Hospital Meissen Bogotá.  
Enfermedades transmisibles del Minsalud Colombia

Juan Camilo Jaramillo Bustamante  
Médico pediatra intensivista  
Hospital General de Medellín  
Docente Universidad de Antioquia

Juan Francisco López Cubillos  
Médico pediatra infectólogo  
Fundación Hospital de la Misericordia

Juan Pablo Rojas Hernández  
 Médico pediatra infectólogo - Epidemiólogo  
 Estudiante de Doctorado en Salud.  
 Fundación Clínica Infantil Club Noel, Cali.  
 Universidad Libre seccional Cali  
 Universidad Del Valle  
 Asociación Colombiana de Infectología – ACIN  
 Miembro del colegio médico colombiano (CMC)  
 Member of American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH)

Laura Mendoza Rosado  
 Médico pediatra infectólogo.  
 Clínica Laura Daniela, Grupo clínica médicos, Unidad pediátrica Simón Bolívar, Hospital Universidad del Norte.  
 Estudiante de maestría en Epidemiología Clínica.  
 Docente catedrático,  
 Universidad del Norte.

Martha I. Alvarez L.  
 Médico pediatra infectólogo, MPH & Tropical Medicine  
 Jefe, Sección de Infectología Pediátrica,  
 Fundación Cardio infantil IC  
 Directora, Especialización Infectología Pediátrica, Universidad El Bosque  
 Docente, Universidad del Rosario, Universidad La Sabana  
 Junta Directiva ACIN Capitulo Central

Milena Villamil Osorio  
 Médico pediatra neumólogo  
 HOMI fundación Hospital pediátrico la Misericordia  
 Clínica Infantil Colsubsidio Epidemióloga CES – Universidad del Rosario  
 Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica (ACNP)

Natalia González Leal  
 Infectóloga Pediatra  
 Docente postgrado Pediatría. Universidad de Caldas  
 Infectóloga Hospital Infantil De la Cruz Roja, Manizales  
 Infectóloga Meintegral, Clínica San Marcel, Manizales

Nelson Hernando Aponte Barrios  
 Médico pediatra oncohematólogo. Universidad Nacional de Colombia  
 Epidemiólogo Clínico. Universidad del Rosario-CES,  
 Oncohematólogo Pediatra de Fundación HOMI Hospital de la Misericordia.

Pablo Vásquez Hoyos  
 Médico pediatra intensivista  
 Universidad Nacional de Colombia  
 MSc Epidemiología Clínica.  
 Pontificia Universidad Javeriana.  
 Jefe Unidad Cuidado Intensivo Pediátrico  
 Sociedad de Cirugía Hospital de San José.  
 Profesor Departamento de Pediatría  
 Universidad Nacional de Colombia y  
 Fundación Universitaria se Ciencias de la Salud.

Paula Bibiana Arraut Collazos  
 Especialista en pediatría.  
 Residente de segunda especialidad infectología pediátrica.  
 Universidad El Bosque

Pilar Guarnizo Zuccardi  
 Médico pediatra reumatólogo  
 Fundación Cardio-Infantil instituto de Cardiología  
 Clínica Cayre  
 Care for Kids- Bogotá

Ranniery Humberto Acuña Cordero  
 Médico pediatra neumólogo  
 Epidemiólogo clínico  
 Hospital Militar  
 Universidad Militar Nueva Granada  
 Universidad El Bosque  
 Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica (ACNP)

Sandra Jaqueline Beltrán Higuera  
 Médico pediatra infectólogo  
 Clínica Pediátrica  
 Clínicas Colsanitas

Sonia Maria Restrepo Gualteros  
 Médico pediatra neumólogo  
 Universidad Nacional de Colombia,  
 Universidad El Bosque  
 Hospital de la Misericordia,  
 Hospital Universitario San Ignacio,  
 Fundación Neumológica Colombiana  
 ACNP ACMES

Víctor Manuel Huertas Quiñones  
 Médico pediatra cardiólogo  
 Fundación cardio-Infantil  
 Universidad Nacional de Colombia  
 Universidad del Rosario



# infectio



## AVALAN

Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

1. Universidad Nacional de Colombia
2. Fundación Universitaria Autónoma de las Américas, Sede Pereira
3. Pontificia Universidad Javeriana
4. Universidad Antonio Nariño
5. Universidad el Bosque
6. Universidad del Quindío
7. Universidad del Valle
8. Universidad Icesi
9. Universidad Libre Seccional Cali
10. Universidad Tecnológica de Pereira
11. Academia Colombiana de Patología Oral
12. Academia Nacional de Medicina
13. Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología
14. Asociación Colombiana de Cirugía
15. Asociación Colombiana de Cirugía Artroscópica – ACCAT
16. Asociación Colombiana de Cirugía Vascular y Angiología
17. Asociación Colombiana de Coloproctología
18. Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos (ACCPaliativos)
19. Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica
20. Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes Y Metabolismo
21. Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva
22. Asociación Colombiana de Especialistas en Medicina de Urgencias y Emergencias – ACEM
23. Asociación Colombiana de Facultades de Medicina ASCOFAME
24. Asociación Colombiana de Farmacovigilancia
25. Asociación Colombiana de Fisioterapia
26. Asociación Colombiana de Gastroenterología
27. Asociación Colombiana de Gerontología y Geriatría
28. Asociación Colombiana de Ginecólogos Oncólogos
29. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología ACHO
30. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica ACHOP
31. Asociación Colombiana de Hepatología
32. Asociación Colombiana de Medicina Aeroespacial
33. Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo
34. Asociación Colombiana de Medicina del Sueño
35. Asociación Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación
36. Asociación Colombiana de Medicina Interna
37. Asociación Colombiana de Medicina Osteopática – ACMOST
38. Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial
39. Asociación Colombiana de Neumología pediátrica
40. Asociación Colombiana de Neonatología
41. Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax
42. Asociación Colombiana de Neurología
43. Asociación Colombiana de Otolología y Neurología
44. Asociación Colombiana de Otorrinolaringología, Cirugía de Cabeza y Cuello, Maxilofacial y Estética Facial
45. Asociación Colombiana de Psiquiatría
46. Asociación Colombiana de Químicos Farmacéuticos Hospitalarios
47. Asociación Colombiana de Radiología
48. Asociación Colombiana de Reumatología
49. Asociación Colombiana de Sociedades Científicas
50. Asociación Colombiana de Trasplante de Órganos
51. Asociación Colombiana de terapia Neural (medicina Neuralterapética) ACOLTEN
52. Asociación Colombiana de Trauma
53. Asociación Colombiana de Virología
54. Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor –ACED
55. Asociación de Medicina del Deporte de Colombia
56. Asociación de Cuidados Paliativos de Colombia ASOCUPAC
57. Colegio Colombiano de fisioterapeutas
58. Colegio Colombiano de Fonoaudiólogos
59. Colegio Colombiano de Hemodinamia e Intervencionismo Cardiovascular
60. Colegio Colombiano de Odontólogos
61. Colegio Colombiano De Psicólogos
62. Colegio Nacional De Bacteriología CNB – Colombia
63. Colegio Colombiano de Terapia Ocupacional
64. Federación Colombiana de Obstetricia y Ginecología FECOLSOG
65. Federación Odontológica Colombiana
66. Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación
67. Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular
68. Sociedad Colombiana de Cirugía Ortopédica y Traumatología SCCOT
69. Sociedad Colombiana de Cirugía Pediátrica
70. Sociedad Colombiana de Medicina China y Acupuntura
71. Sociedad Colombiana de Medicina familiar
72. Sociedad Colombiana de Oftalmología
73. Sociedad Colombiana de Pediatría
74. Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica SLIPE
75. Red Latinoamericana de Investigación en Enfermedad por Coronavirus 2019 - LANCOVID
76. Instituto Nacional de Cancerología - ESE
77. Fundación Valle del Lili
78. Clínica Colsanitas
79. Clínica de Oftalmología San Diego
80. Clínica Las Américas Auna
81. Fundación Clínica Infantil Club Noel de Cali
82. Fundación HOMI Hospital Pediátrico La Misericordia
83. Hospital Clínica San Rafael
84. Hospital Universitario Nacional de Colombia
85. Hospital Universitario San Ignacio
86. Centro Medico Imbanaco
87. Fundación Cardioinfantil
88. Fundación Hospital San Carlos
89. Unidad de Geriatría y Cuidados Paliativos SES Hospital Universitario de Caldas

## Avalan:



UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA



Pontificia Universidad  
**JAVERIANA**  
Colombia



UNIVERSIDAD  
**EL BOSQUE**  
Vigilada Mineducación



UNIVERSIDAD  
DEL QUINDÍO



Universidad  
del Valle



Universidad Tecnológica  
de Pereira



ACADEMIA COLOMBIANA DE PATOLOGÍA ORAL



Asociación Colombiana de Alergia,  
Asma e Inmunología (ACAAI).



ASOCIACIÓN  
COLOMBIANA  
DE CIRUGÍA



Asociación Colombiana  
de Coloproctología



ACC Paliativos  
Asociación Colombiana  
de Cuidados Paliativos



AsoColDerma®  
Asociación Colombiana de Dermatología  
y Cirugía Dermatológica



Asociación Colombiana  
de Endocrinología,  
Diabetes y Metabolismo  
— Fundada en 1950



ACEM  
Asociación Colombiana de Especialistas  
en Medicina de Urgencias y Emergencias



ASCOFAME  
Asociación Colombiana de  
Facultades de Medicina



ASOCIACIÓN  
COLOMBIANA DE  
FARMACOVIGILANCIA



ASCOFI  
ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE FISIOTERAPIA



A.C.G.  
Asociación Colombiana  
de Gastroenterología  
Fundada en 1947







SOCOLMEDA  
Sociedad Colombiana de Medicina China y Acupuntura  
哥伦比亚中医针灸协会

