

Manejo clínico de casos pediátricos de COVID-19

Clinical management of COVID-19 paediatric cases

Victoria Eugenia Montañó-Luna¹, Daniel Octavio Pacheco-Rosas¹, José Guillermo Vázquez-Rosales¹,
María Guadalupe Labra-Zamora¹, Yazmín Fuentes-Pacheco¹, Mariana Sámano-Aviña,¹ y María Guadalupe Miranda-Navales^{2*}

Resumen

El 9 de enero de 2020 fue anunciado un nuevo virus como la causa de un brote de neumonía grave en Wuhan, China. El 11 de marzo, la Organización Mundial de la Salud declaró la pandemia por SARS-CoV-2, virus causante de la enfermedad COVID-19. El virus se transmite por gotas, contacto y por vía aérea en procedimientos que generan aerosoles. En el caso de los niños, la fuente de contagio casi siempre es un contacto intradomiciliario. En los pacientes pediátricos, la enfermedad tiene un curso leve, incluso en los menores de un año. Los principales síntomas son: fiebre, tos seca o productiva, cefalea, malestar general y dificultad respiratoria, que es un signo de gravedad. El período de incubación es de 1 a 12.5 días (media 5-6). El grupo de edad más afectado son los escolares. La enfermedad puede presentarse como un cuadro leve de infección aguda de vías aéreas superiores o como neumonía. Muy pocos casos progresan a neumonía grave y a complicaciones como síndrome de distrés respiratorio agudo, choque y falla multiorgánica. Aún no hay tratamiento antiviral específico aprobado para su uso en niños. El presente documento tiene como objetivo guiar el manejo de los pacientes pediátricos sospechosos o confirmados de COVID-19.

Palabras clave: Infecciones por Coronavirus; Pandemias; Pediatría

Abstract

Coronaviruses are a family of viruses present in different species of animals, which can infect humans, causing epidemics and pandemics. On January 9th, 2020, a new virus was announced as the cause of an outbreak of severe pneumonia in Wuhan, China. On March 11th, WHO declared the SARS-CoV-2 pandemic, the disease was called COVID-19. The virus is transmitted by droplets, contact and airborne during aerosol-generating procedures. In almost all pediatric cases a household contact was the source of infection. Unlike adults, the disease in children has a mild course, even in those under one year of age. The main symptoms are fever, dry or productive cough, headache, general discomfort, and shortness of breath, which is a sign of severity. The incubation period is 1-12.5 days (media 5-6 days). The most affected age group are school children. The disease may present as a mild acute upper airway infection, or as pneumonia. Very few cases progress to severe pneumonia and other complications such as acute respiratory distress syndrome, shock and multiorgan failure. There is not yet a specific antiviral treatment approved for use in children. This document aims to guide the management of suspected or confirmed pediatric patients of COVID-19.

Keywords: Coronavirus infections; Pandemics; Pediatrics

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Pediatría, Departamento de Infectología; ²Instituto Mexicano del Seguro Social, Coordinación de Investigación en Salud, Unidad de Investigación en Análisis y Síntesis de la Evidencia. Ciudad de México, México

Correspondencia:

*María Guadalupe Miranda Novales
E-mail: guadalupe.mirandan@imss.gob.mx

Fecha de recepción: 06/04/2020

Fecha de aceptación: 08/04/2020
DOI: 10.24875/RMIMSS.M20000136

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2:S246-259
<http://revistamedica.imss.gob.mx/>

2448-5667 / © 2020 Instituto Mexicano del Seguro Social. Publicado por Permayer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Los coronavirus son una familia de virus que están presentes en diferentes especies de animales; cuando existen diversos eventos genéticos, se modifican e infectan al ser humano al encontrar un receptor que puedan reconocer. Los coronavirus han demostrado su potencial epidémico-pandémico, como en el caso de las epidemias de síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV), el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) y, ahora, el SARS-CoV-2. La epidemia inició en la ciudad de Wuhan, China, a finales de diciembre de 2019. El 9 de enero se anunció que la causa era un nuevo virus, que inicialmente fue llamado *nuevo coronavirus-2019*. El 11 de febrero el nombre de la enfermedad causada por el virus se denominó oficialmente como COVID-19 (*Coronavirus Disease*). Posterior al análisis genómico, el virus se nombró como SARS CoV-2 por su homología genética con el SARS-CoV.^{1,2} El 11 de marzo la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la pandemia por SARS-CoV-2.

El período de incubación es de 1 a 12.5 días (media de 5 a 6 días), se transmite por gotas, por contacto y por vía aérea en procedimientos que generan aerosoles. Aunque el virus se ha encontrado en sangre y materia fecal, la transmisión por estos líquidos biológicos aún está en estudio. Los síntomas que se describen más frecuentemente son: fiebre, seguida de tos seca o productiva y falta de aire o dificultad para respirar, que ocurren habitualmente a los siete días después del inicio del cuadro. También se presenta náusea, vómito, diarrea, cefalea y malestar general.² Otros síntomas como disgeusia, anosmia e hiposmia se han referido en etapas iniciales.

Al 14 de abril de 2020 se han confirmado 1 844 863 casos a nivel mundial y 117 021 defunciones.³ En México, hasta el 14 de abril de 2020 se confirmaron 5399 casos y 406 defunciones.⁴ El plan de preparación y respuesta ha seguido las recomendaciones publicadas por la OMS,⁵ y se han instalado las medidas necesarias de acuerdo a la fase de la pandemia.

El presente documento tiene como objetivo guiar el manejo de los pacientes pediátricos sospechosos o confirmados de COVID-19.

Características de COVID-19 en niños

La enfermedad por coronavirus en pacientes pediátricos (< 18 años) puede presentarse a cualquier edad, incluso en los recién nacidos. La principal fuente de contagio es a través de un contacto domiciliario. En menores de un año, a diferencia de la influenza, el

curso clínico no es grave; un estudio describe nueve pacientes hospitalizados, con edades de un mes a 26 días a 11 meses de edad, a quienes se les realizó la prueba para SARS-CoV-2 por ser contactos intradomiciliarios de adultos infectados. Uno fue asintomático, en dos no se registró la información sobre los síntomas iniciales, en cuatro hubo fiebre de intensidad variable y otros dos pacientes presentaron tos, acompañada, o no, de rinorrea.⁶ Cai *et al.* reportaron la primera serie de casos de pacientes hospitalizados en Shanghai con tan solo 10 niños, todos con un contacto intradomiciliario positivo sintomático.⁷

En el estudio con mayor número de pacientes reportado hasta este momento se describe que acudieron a solicitar atención 2143 pacientes pediátricos en China; de los cuales se confirmaron 731 casos (34%), con una media de edad de 7 años, aunque predominó el grupo de 11-15 años de edad. La mediana de días desde el inicio de la enfermedad al diagnóstico fue de dos días (0-42 días). La mayoría de los casos confirmados se clasificaron como leves (43.1%) y solamente el 5.9% ($n = 43$) fueron casos graves. Un paciente de 14 años falleció.⁸

Una revisión sistemática realizada por Ludvigsson, en la que se incluyeron 45 trabajos publicados de enero a marzo del 2020, mostró que los niños constituyeron del 1 al 5% de los casos diagnosticados con COVID-19, y se corroboró que, a diferencia de los adultos, cursaban con enfermedad leve.⁹ Un estudio realizado en Italia, reportó que solo el 1.2% de 22 512 casos fueron niños.¹⁰ Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades en los Estados Unidos de América (EUA) reportaron que, de 4226 casos, el 5% fueron niños. Ningún menor de 19 años requirió ingresar a una unidad de cuidados intensivos y ninguno murió.¹¹ Xia *et al.* en Wuhan, en una serie de 20 pacientes, destacan la frecuencia elevada (80%) de sobreinfección bacteriana, que se detectó mediante procalcitonina.¹²

Lu *et al.* evaluaron a 1391 pacientes durante un mes, confirmándose SARS-CoV-2 en 171 (12.3%). La mediana de edad fue de 6.7 años. Se reportó como síntoma predominante la fiebre, en un 41.5%. Otros signos y síntomas descritos fueron tos y faringe hiperémica. Un total de 27 (15.8%) pacientes se reportó asintomático y sin signos radiológicos de neumonía. El hallazgo radiológico más común fue un patrón en vidrio despulido (32.7%). Tres pacientes requirieron manejo en una unidad de cuidados intensivos y ventilación mecánica, todos con comorbilidades: hidronefrosis, leucemia en quimioterapia de mantenimiento e

invaginación intestinal. Este último fue un paciente de 10 meses de edad que presentó falla multiorgánica y falleció cuatro semanas después del ingreso.¹³ Otros autores describen a detalle los hallazgos radiológicos, pero el número de pacientes es mucho menor. Tang *et al.*, en su serie de 26 niños, reportaron que 11 pacientes (42%) mostraron infiltrados unilaterales, 7 (27%) infiltrados bilaterales y 8 (31%) no mostraron alteraciones.¹⁴

Hasta el momento solamente existe un reporte de ocho pacientes pediátricos con enfermedad grave, residentes de Wuhan, que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos de enero a febrero de 2020. Tres se reportaron como graves y cinco en estado crítico. Los síntomas más frecuentes fueron: polipnea (8/8), fiebre (6/8), tos (6/8), expectoración (4/8), náusea/vómito (4/8), diarrea (3/8), fatiga/mialgia (1/8) y constipación (1/8). Las complicaciones más frecuentes fueron choque séptico y falla multiorgánica. No hubo alteraciones en la biometría hemática. Un paciente tuvo coinfección por virus de influenza A. Todos recibieron tratamiento antiviral y cinco pacientes recibieron antimicrobiano.¹⁵ Al cierre de la publicación del artículo, cinco pacientes ya habían egresado por mejoría y tres permanecían hospitalizados.

Lo anterior sugiere que, en la mayor parte de los casos, la enfermedad en pacientes pediátricos con COVID-19 sigue un curso leve, con los síntomas descritos y con predominancia en los escolares. No se ha explicado totalmente el comportamiento benigno de la enfermedad. Se ha propuesto que la exposición repetida en la edad pediátrica a infecciones virales contribuye al fortalecimiento del sistema inmune y a una mejor respuesta a SARS-CoV-2, otra propuesta es que la proteína S del SARS-CoV-2 tiene como receptor a la enzima convertidora de angiotensina y que los niños, al tener una inmadurez de esta enzima, pueden ser menos susceptibles a la progresión de la enfermedad y a presentar cuadros graves.^{16,17}

Presentación clínica

Definiciones de caso

La atención del paciente inicia con la identificación de acuerdo con siguientes definiciones descritas en el cuadro I:

Los pacientes pediátricos presentan principalmente los siguientes síntomas:

- Fiebre: la mayoría de los casos ha cursado con fiebre de bajo grado, sin embargo, también puede

Cuadro I. Definiciones de caso⁸

Caso sospechoso	<p>Persona de cualquier edad que, en los últimos siete días haya presentado al menos dos de los siguientes signos y síntomas: tos, fiebre o cefalea* y al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Disnea (dato de gravedad) - Artralgias - Mialgias - Odinofagia/ardor faríngeo - Rinorrea - Dolor torácico <p>*En menores de cinco años, la irritabilidad sustituye a la cefalea. La OMS propone adicionalmente la siguiente definición: Un paciente con una enfermedad respiratoria aguda grave (fiebre y al menos un signo/síntoma de enfermedad respiratoria como tos, falta de aire, y que requiere hospitalización) <i>en ausencia de un diagnóstico que explique el cuadro</i></p>
Caso confirmado	<p>Persona que cumpla con la definición operacional de caso sospechoso y que cuente con diagnóstico confirmado por la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública reconocidos por el InDRE**</p>
Contactos	<p>A: Persona con contacto cara a cara durante al menos 15 minutos o personas del mismo hogar</p> <p>B: Personas con contacto directo con secreciones o fluidos corporales, en particular secreciones respiratorias de un caso confirmado</p> <p>C: Personal médico en contacto con casos confirmados, independientemente del equipo de protección que se utilice</p>

⁸Definiciones operacionales sujetas a cambio

**Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos.

observarse fiebre de alto grado, que puede ocurrir en cualquier momento de la enfermedad.

- Tos habitualmente seca.
- Fatiga.
- Rinorrea.
- Cefalea/irritabilidad.

Después de la primera semana de evolución puede observarse:

- Disnea.
- Cianosis.
- Hiporexia/Disminución de la ingesta.
- Hipoactividad.

- Rechazo al alimento.
- Diarrea y otros síntomas gastrointestinales (náusea y vómito).

Algunos casos pueden progresar a falla respiratoria, que no responde al aporte de oxígeno suplementario convencional, así como a choque séptico, acidosis metabólica y falla hematológica.

Los exámenes de sangre, radiografías y tomografías no se recomiendan de manera rutinaria en casos leves sin factores de riesgo. Los estudios estarán reservados para pacientes hospitalizados.^{18,19,20}

Se han observado las siguientes alteraciones en estudios de laboratorio:

- Biometría hemática: la cuenta leucocitaria es habitualmente normal. En los casos más graves se registra linfopenia progresiva.
- Proteína C reactiva: normal o incrementada.
- Procalcitonina: normal en la mayoría de los casos. Un valor > 0.5 ng/mL puede indicar coinfección bacteriana.
- Pruebas de función hepática: Elevación de ALT o AST.
- Dímero D: Incrementado en casos graves.
- DHL: se ha reportado elevada en adultos y en niños se requieren más datos.

Estudios de imagen

En casos moderados y graves se debe realizar tomografía de tórax. Los hallazgos se describen de acuerdo con la etapa de la enfermedad, enfermedades subyacentes y tratamiento recibido, entre los que se describen: lesiones subpleurales, > 3 en cantidad, en parches, nodulares, de aspecto en panal de abeja, con densidad variable con patrón en vidrio despulido, consolidación y engrosamiento pleural. Otros signos mucho menos frecuentes son: broncograma aéreo, derrame pleural y crecimiento de ganglios linfáticos mediastinales.

Toma de muestras respiratorias para diagnóstico

A todo paciente que cumpla con la definición de caso sospechoso se le tomará muestra para diagnóstico. La toma de muestra se realiza solo por personal capacitado y designado por la unidad de salud, y utilizará el equipo de protección personal (EPP) completo. Se tomará muestra (combinada) de exudado faríngeo y exudado nasofaríngeo, y ambos hisopos (que deben ser de punta de rayón o dacrón con alambre flexible) deberán ser colocados en el mismo tubo (medio de transporte viral). La técnica en detalle se describe en

el Lineamiento estandarizado para la vigilancia epidemiológica y por laboratorio de COVID-19.²¹ Todas las muestras se procesan empleando la técnica de RT-PCR en tiempo real. Si el resultado es negativo, en la misma muestra se hace la detección de virus de influenza A (H1N1)pdm09, A(H3N2), influenza B linajes Victoria y Yamagata, adenovirus, bocavirus, coronavirus HKU1, coronavirus OC43, coronavirus NL63, coronavirus 229E, metapneumovirus, enterovirus/rinovirus y virus sincicial respiratorio. Si el paciente se encuentra intubado, se debe tomar lavado bronquioalveolar en un volumen 1 a 1 en medio de transporte viral universal. En caso de defunción se tomará biopsia de pulmón, de aproximadamente 2 cm³ de parénquima pulmonar visiblemente afectado, la cual se debe colocar en medio de transporte viral universal (3 mL).

Todas las muestras se manejarán como *altamente infecciosas*, se envían en triple embalaje Categoría B (*Biological Substance Category B*) de acuerdo con lo establecido en la Reglamentación para el Transporte de Sustancias Infecciosas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su versión vigente 2019-2020.

Cuando el paciente cumple con los criterios para caso sospechoso de COVID-19, se debe clasificar de acuerdo con el escenario clínico y diagnóstico para decidir si requiere manejo ambulatorio u hospitalario (Cuadro II) (Anexo 1).

Factores de riesgo

En pacientes que sean clasificados con enfermedad leve, pero que tengan alguna de las siguientes condiciones, deberá considerarse su hospitalización:

- Edad de 0 a 3 meses.
- Mal estado general.
- Rechazo a la alimentación.
- Trasplante de órgano sólido y células hematopoyéticas.
- Tratamiento con quimioterapia, inmunosupresores o biológicos.
- VIH con carga viral detectable o disminución de CD4.
- Inmunodeficiencias primarias.
- Cardiopatías con repercusión hemodinámica.
- Hipertensión arterial pulmonar grave.
- Posoperatorio reciente en paciente con cardiopatía.
- Fibrosis quística.
- Displasia broncopulmonar.
- Asma grave.
- Paciente con traqueostomía, requerimiento de oxígeno suplementario o ventilación mecánica domiciliaria.

Cuadro II. Escenario clínico, diagnóstico y manejo de los casos sospechosos de COVID-19

Escenario clínico	Diagnóstico	Criterios diagnósticos	Manejo
Enfermedad leve	Infección de vías aéreas superiores no complicada	Síntomas inespecíficos como tos, fiebre, dolor faríngeo, congestión nasal, malestar general, cefalea, dolor muscular	Ambulatorio (excepto grupos de riesgo, ver más adelante)
Enfermedad moderada	Neumonía	Tos, falta de aire, dificultad respiratoria, taquipnea < 2 meses: > 60 x' 2-11 meses: > 50 x' 1-5 años: > 40 x' Adolescentes y adultos: > 30 x' Saturación ambiental: < 92%	Hospitalario
Enfermedad grave	Neumonía grave	Tos y al menos uno de los siguientes: – Cianosis central o SaO ₂ < 92% – Dificultad respiratoria: quejido, aleteo nasal, tiraje supraesternal, retracción xifoidea o disociación toracoabdominal – Incapacidad para la alimentación – Alteración del estado de conciencia, letargo o pérdida del conocimiento – Taquipnea severa: > 70 x' en menores de 1 año > 50 x' en mayores de 1 año – Gasometría arterial: PaO ₂ < 60 mm Hg PaCO ₂ > 50 mm Hg	Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)
	Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)	– Puede ser de inicio súbito o empeoramiento del cuadro posterior a 7-10 días de evolución – Rx tórax, TAC: Nuevo(s) infiltrado(s) uni/bilaterales compatibles con afectación aguda del parénquima pulmonar. Imagen en vidrio despolido – Insuficiencia respiratoria en ausencia de otra etiología – Oxigenación (OI = Índice de oxigenación y OSI = Índice de oxigenación usando SpO ₂): Ventilación no invasiva o CPAP ≥ 5 cmH ₂ O a través de una máscara facial completa. – PaO ₂ / FiO ₂ ≤ 300 mmHg o SpO ₂ / FiO ₂ ≤ 264 Ventilación invasiva: – SDRA leve: 4 ≤ OI < 8 o 5 ≤ OSI < 7.5 – SDRA moderado: 8 ≤ OI < 16 o 7.5 ≤ OSI < 12.3 – SDRA grave: OI ≥ 16 o OSI < 12.3	

- Enfermedad renal terminal en terapia sustitutiva.
- Diabetes tipo 1 descontrolada.
- Desnutrición grave.
- Errores innatos del metabolismo.

Egreso del paciente

Los pacientes que se hospitalicen podrán egresar cuando tengan temperatura corporal normal por al

menos 72 horas, mejoría significativa de síntomas respiratorios, y al menos siete días después del inicio de los síntomas. Para pacientes con cuadros leves que se egresen para cuidados domiciliarios, se darán indicaciones para los mismos y se enfatizarán los datos de alarma (dificultad respiratoria, cianosis, incapacidad para alimentarse, letargia/somnolencia). La fiebre se controlará con medios físicos y, en caso de ser necesario, con paracetamol. La dosis diaria recomendada

es de 60 mg/kg/día, que se reparte en cuatro o seis tomas diarias, es decir 15 mg/kg cada cuatro horas o 10 mg/kg cada seis horas.

En su domicilio, el paciente deberá permanecer en un cuarto independiente (idealmente), bien ventilado y con la puerta cerrada. Las áreas comunes de la casa deberán mantenerse bien ventiladas. Se deberán restringir las visitas y procurar evitar el contacto con otros integrantes de la familia, no deberá compartir artículos de cuidado personal, ni platos, vasos o cubiertos con otras personas. Cuando presente tos o estornudos deberá utilizar una mascarilla quirúrgica o cubrir su cara con un pañuelo desechable, así como lavarse las manos o utilizar alcohol gel inmediatamente.

La persona que cuide al menor no deberá tener enfermedades crónicas o ser un adulto mayor, y utilizará una mascarilla facial cuando permanezca en la habitación del paciente. Lavará sus manos antes y después de entrar a la habitación del paciente, si tiene contacto con las secreciones respiratorias, heces u orina del paciente utilizará guantes desechables. Asimismo, deberá lavar sus manos antes y después de retirarse los guantes. En caso de que tengan que dormir en la misma habitación, la distancia entre las camas deberá situarse al menos a un metro de distancia.

Para limpiar y desinfectar las superficies se utilizará solución con cloro (en una cubeta colocar 990 mL de agua y agregar 10 mL de cloro comercial) de manera frecuente todos los días. La ropa del paciente debe lavarse con agua y jabón habitual, o utilizar la lavadora con agua entre 60-90 °C en ciclo ordinario, la ropa de cama se pondrá en una bolsa de lavandería, sin sacudirse, se remojará en agua con cloro (990 mL de agua con 10 mL de cloro) y después se lavará en el ciclo habitual de la lavadora. La basura del paciente se colocará en bolsa cerrada.

En general, después de 14 días, con todos los síntomas remitidos, el paciente se considera curado.

Tratamiento

No existe actualmente evidencia basada en ensayos clínicos controlados para recomendar un tratamiento antiviral específico en población pediátrica, aunque algunos hayan sido utilizados en pacientes adultos. En general, la evidencia proviene de ensayos *in vitro*; algunos artículos han creado una expectativa superior a la real y, como consecuencia, se ha producido la automedicación y los efectos adversos graves. Además, ha generado el desabasto de algunos fármacos, como la

cloroquina, que los pacientes con lupus y artritis reumatoide requieren de forma continua.

La interpretación del uso fuera de la *indicación autorizada* y el uso compasivo se malinterpreta. Así, se cree que si el paciente muere, se debe a la enfermedad y si sobrevive, se debe al medicamento, lo cual es incorrecto. Se ha hecho una llamada a la comunidad médica para no prescribir estos fármacos si no es bajo el esquema de un ensayo clínico aleatorizado, o hasta que los resultados de los estudios que se están llevando a cabo permitan recomendarlos.^{22,23,24}

Es importante recalcar que, en general, el tratamiento farmacológico que aún está en fase de prueba para SARS-CoV-2 no está recomendado para personas sanas, sobre todo si son jóvenes y sin condiciones de comorbilidad asociadas.

A continuación se presenta un breve resumen de los principales medicamentos que se han evaluado.

Antipalúdicos. Se han descrito varios mecanismos mediante los cuales la cloroquina y la hidroxicloroquina pueden bloquear la infección viral: mediante la inhibición de enzimas requeridas para replicación viral, interferir con la glicosilación del receptor celular específico de SARS-CoV-2, así como en procesos de ensamblaje, transporte de proteínas virales y liberación del virus. Otros mecanismos descritos son: la potencial inhibición del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2), la acidificación de la membrana de la célula receptora que impide la adhesión viral y, por último, un efecto inmunomodulador en la liberación de citocinas inflamatorias. El Grupo de colaboración multicéntrico de la Comisión de Salud sobre fosfato de cloroquina para la neumonía por nuevo coronavirus de China,²⁵ estableció como alternativa de tratamiento el uso de fosfato de cloroquina a dosis de 500 mg vía oral cada 12 horas por 10 días para casos de COVID-19 moderados o graves, siempre y cuando no exista contraindicación para su uso. Se deben tomar en cuenta los efectos adversos posteriores a su administración, vigilando el desarrollo de anemia, trombocitopenia o leucopenia, las alteraciones electrolíticas, falla hepática o renal, además de las alteraciones de agudeza visual o del estado de alerta. Se debe realizar electrocardiograma (ECG) ante la posibilidad de desarrollar síndrome de QT largo o bradicardia. Se debe evitar su uso concomitante con otros fármacos que prolonguen el intervalo QT, como quinolonas, macrólidos, ondansetrón, entre otros, así como antiarrítmicos, antidepressivos y medicamentos antipsicóticos. La duración en diferentes ensayos varía de 5 a 20 días.

Debido a la mayor actividad antiviral *in vitro* de la hidroxocloroquina contra CoV y SARS-CoV-2, se han realizado los primeros ensayos clínicos no aleatorizados que evalúan la eficacia de la hidroxocloroquina, sola o combinada con otros fármacos; sin embargo, el número de pacientes es muy reducido, y se han presentado limitantes metodológicas que no permiten, por ahora, establecerla como una alternativa de tratamiento eficaz. Existen, en este momento, más de 20 ensayos clínicos en desarrollo en China, con diferencias entre sí respecto a su diseño, gravedad del cuadro, dosis del medicamento, combinación con otros fármacos y diferentes variables de desenlace. Todos estos ensayos clínicos incluyen exclusivamente a pacientes adultos.²⁶

Lopinavir/ritonavir. Las proteasas son enzimas clave para el procesamiento de diferentes poliproteínas de los coronavirus (CoV). Derivado de lo ocurrido con SARS-CoV y MERS-CoV se pudo determinar que las concentraciones séricas de Lopinavir (LPV), un inhibidor de proteasas, disminuye la actividad *in vitro* de SARS-CoV al bloquear un paso posterior al ingreso del virus a la célula huésped e impedir su replicación.

De los ensayos clínicos que se han realizado hasta la fecha, los resultados son variables. En un estudio publicado en 2004 en pacientes adultos con SARS, se observó una disminución en la proporción de casos con evolución a SIRA (síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto) y muerte relacionados con su uso. Sin embargo, el efecto real aislado no pudo ser determinado por el uso concomitante de ribavirina y glucocorticoides en prácticamente todos los pacientes.²⁷ En la actualidad existen varios ensayos clínicos en desarrollo registrados en China y en el resto del mundo. Cao *et al.*,²⁸ han publicado los resultados de un primer estudio en mayores de 18 años (excepto embarazadas). Se evaluó la eficacia y seguridad de Lopinavir/ritonavir (LPV/r) para pacientes con COVID-19. No se observó una diferencia en el tiempo de mejoría clínica relacionada con su uso posterior a dos semanas de tratamiento (razón de riesgo [RR]: 1.24; IC 95%: 0.9-1.72), la mortalidad a 28 días fue similar comparada con el grupo control (19.2% frente a 25%), y tampoco se presentaron diferencias en la disminución de la carga viral de ARN detectable en ambos grupos. Solamente en el análisis de intención a tratar se pudo determinar un acortamiento de un día de mejoría con uso de LPV/r (RR: 1.39%; IC 95%: 1.0-1.91). Es importante señalar que, como todo fármaco, LPV/r posee efectos adversos que pueden ser graves e incluso pueden propiciar una evolución desfavorable, sobre

todo cuando el paciente tiene comorbilidades. Los principales efectos adversos son prolongación de QT y daño hepático.

Remdesivir (GS-5734). Es un antiviral de amplio espectro, análogo nucleósido. Es una pro-droga que actúa como un inhibidor de la ARN polimerasa dependiente de ARN. La pro-droga del remdesivir compite con el adenintrifosfato por la incorporación de las cadenas nacientes de ARN viral. Una vez incorporado en el ARN viral en la posición i, termina la síntesis de ARN en la posición i+3. Como no causa terminación inmediata de la cadena, el medicamento parece evadir la corrección por exorribonucleasa viral. Estudios *in vitro* destacan que el remdesivir ejerce una potente actividad antiviral contra un aislado clínico de SARS-COV-2.²³ El remdesivir se ha administrado a varios cientos de pacientes graves con SARS-CoV-2 en EUA, Europa y Japón, a través de programas de acceso expandido o uso compasivo. Se espera tener los resultados de los ensayos clínicos en breve.

Tocilizumab. Es un anticuerpo monoclonal inhibidor del receptor de la interleucina-6 (IL-6). La IL-6 es una citocina proinflamatoria involucrada en la activación de células T, así como en la inducción de la secreción de inmunoglobulina, iniciación de la síntesis de proteínas de fase aguda hepática y precursor hematopoyético de la proliferación celular y estimulación de la diferenciación. La IL-6 se produce por varios tipos de células, como las células T y B, los monocitos y fibroblastos.

Debido a que el síndrome de liberación de citocinas puede ser un componente de la enfermedad grave en pacientes con COVID-19, y dado que el tocilizumab inhibe la señalización mediada por IL-6 por unión competitiva a los receptores solubles y unidos a la membrana, se ha decidido evaluar su utilización como tratamiento coadyuvante. En una revisión retrospectiva de 21 pacientes en quienes se administró tocilizumab, aparentemente hubo mejoría clínica, radiológica e incremento de linfocitos y disminución de los niveles de proteína C reactiva; sin embargo, el estudio no se comparó contra un grupo control y no se reportaron los efectos adversos.²⁹ Se requieren datos adicionales ya que entre los efectos adversos se encuentran: perforación gastrointestinal, reacciones a la infusión y hepatotoxicidad; asimismo, se debe tener precaución en pacientes con trombocitopenia y neutropenia.

Azitromicina. Se ha propuesto el uso de azitromicina, ya que, en teoría, podría prevenir la sobreinfección bacteriana por su efecto inmunomodulador. Los macrólidos disminuyen la respuesta inflamatoria y el exceso de producción de citocinas que se presentan

en las infecciones virales. Sin embargo, su efecto sobre el aclaramiento viral no se conoce. Los mecanismos inmunomoduladores incluyen reducción de la quimiotaxis de los neutrófilos, inhibición de la hipersecreción de moco, disminución de la producción de oxígeno reactivo e incremento de la apoptosis de neutrófilos; además de que bloquean la activación de los factores nucleares de transcripción. En un análisis retrospectivo de una cohorte multicéntrica con 349 pacientes con MERS-CoV, de los cuales 136 recibieron tratamiento con macrólido en combinación con antiviral, el grupo con macrólido no tuvo diferencia en la mortalidad a 90 días en comparación con el control (RR: 0.84; IC 95%: 0.47 a 1.51; $p = 0.56$).³⁰

Además, la azitromicina ha sido evaluada en conjunto con hidroxiclороquina. En un ensayo abierto no controlado,³¹ se administró hidroxiclороquina a 26 pacientes, y 16 constituyeron el grupo control. Seis de los 26 pacientes no completaron el tratamiento: tres por ingresar a la unidad de cuidados intensivos, un paciente murió y otros dos suspendieron el medicamento. Se agregó azitromicina a seis pacientes del grupo experimental para prevenir infección bacteriana. Los autores señalaron que al sexto día después de la inclusión, el 100% de los pacientes tratados con hidroxiclороquina más azitromicina (seis pacientes) tenían cura virológica, en comparación con el 57.1% de los que recibieron hidroxiclороquina (14 pacientes), y 12.5% del grupo control ($p < 0.001$). El grupo control no se seleccionó de manera adecuada, no se indica la evolución clínica de los pacientes, ni los efectos adversos. Debido a las deficiencias metodológicas, los hallazgos en este protocolo no pueden fundamentar las recomendaciones terapéuticas. Se debe tener cuidado con los efectos adversos de los macrólidos, que son riesgo de arritmias cardíacas y las interacciones con otros fármacos.

Plasma obtenido de pacientes convalecientes. El uso de plasma de pacientes convalecientes ha sido recomendado como tratamiento empírico en enfermedades como ébola, MERS, SARS-CoV, H5N1 y H1N1. Lo anterior podría sugerir que la transfusión de plasma podría ser benéfico en pacientes infectados con SARS-CoV-2.

Un estudio realizado en China por Shen *et al.*,³² describe la administración de plasma de pacientes convalecientes de infección por SARS-CoV-2 a cinco pacientes en estado crítico con síndrome respiratorio agudo grave por SARS-CoV-2, quienes tenían falla respiratoria y se encontraban bajo ventilación mecánica, en estado de choque con uso de vasopresores y

con niveles elevados de lactato (> 2 mmol/L), a pesar de la administración adecuada de líquidos intravenosos. Los donadores tenían prueba negativa para el virus, con diagnóstico confirmado de SARS-CoV-2, asintomáticos por > 10 días, así como con títulos de anticuerpos para SARS-CoV-2 por ELISA $> 1:1000$ y títulos de anticuerpos neutralizantes > 40 . La transfusión fue realizada entre los días 10 y 22 del ingreso hospitalario. Posterior a la misma hubo negativización de la carga viral entre los días 1 y 12, la escala de SOFA disminuyó entre los días 4 a 12 postransfusión, el índice de PaO₂/FiO₂ mejoró en 4/5 pacientes en los primeros 7 días, y la defervescencia ocurrió a partir de las 72 horas. Asimismo, hubo disminución en los marcadores de inflamación (proteína C reactiva, procalcitonina e IL-6) y resolución de las lesiones pulmonares observadas por tomografía entre los días 1 y 3. Los títulos de anticuerpos IgG e IgM para SARS-CoV-2 aumentaron significativamente, manteniendo niveles elevados al día 7 postransfusión. A pesar de lo anterior, es conveniente señalar las limitaciones de este estudio, como el número reducido de pacientes y la ausencia de grupo control. La administración de plasma se realizó entre los días 10 y 22 del inicio de la enfermedad, lo cual no permite atribuir la aparente mejoría de los pacientes exclusivamente al plasma. La FDA (*Food and Drug Administration*) de los EUA, en la actualidad, permite el uso de plasma de convalecientes solamente con fines de investigación.³³

Además de los previamente mencionados, hay una gran diversidad de compuestos que se están evaluando para el tratamiento: favipiravir, colchicina, interferones, células mesenquimales, darunavir/cobicistat, interferones, glucocorticoides, talidomina, óxido nítrico, arbidol, entre otros.³⁴ La posibilidad de encontrar un tratamiento realmente eficaz para SARS-CoV-2, ya sea un nuevo fármaco o uno de los anteriormente empleados en MERS-CoV o SARS-CoV, dependerá de la conclusión de estos ensayos clínicos aleatorizados. Al respecto, la Organización Mundial de la Salud anunció el 20 de marzo de 2020, el inicio del proyecto SOLIDARITY, un ensayo clínico controlado multinacional que incluirá al menos 12 países donde se evaluará la efectividad de cuatro modalidades de tratamiento: remdesivir, cloroquina/hidroxiclороquina, LPV/r, interferón beta + LPV. En México, la COFEPRIS ya autorizó la realización de ensayos clínicos con: remdesivir, tocilizumab, hidroxiclороquina y está en curso la autorización de cloroquina/azitromicina.

Considerando que, desde el punto de vista ético, los ensayos clínicos en niños deben realizarse después

de comprobar la eficacia y seguridad con estudios en adultos llevados a cabo con rigor científico, y dado que actualmente no se cuenta con datos contundentes (sobre todo porque no hay grupo control en la mayor parte de los estudios), en este momento no sería adecuado recomendar un tratamiento específico en niños.

Utilización de fármacos antivirales y antimicrobianos en niños con SARS-CoV-2

En tanto se tiene mayor información, el tratamiento de los pacientes no difiere del establecido para pacientes con neumonía grave. El uso inadecuado de antibióticos debe evitarse. Los casos serán individualizados de acuerdo con la condición subyacente, presentación clínica y origen de la infección (comunitaria u hospitalaria).

Si el paciente se presenta aún en temporada de circulación de virus influenza, se iniciará oseltamivir a las dosis habituales por cinco días, de acuerdo con el esquema descrito en el cuadro III.

La procalcitonina es un indicador de infección bacteriana agregada. La proteína C reactiva se ha reportado incrementada en los pacientes con neumonía grave por SARS-CoV-2 y resulta de menor utilidad como biomarcador de infección bacteriana. Se iniciará con el tratamiento recomendado para neumonía comunitaria (cefuroxima 150 mg/kg/día cada 8 horas por vía intravenosa) si hay leucocitosis, neutrofilia y reactantes de fase aguda elevados. Si el paciente requiere de ingreso a cuidados intensivos, se indicará cefotaxima a 150 mg/kg/día cada 8 horas por vía intravenosa, más vancomicina 60 mg/kg/día cada 8 horas por vía intravenosa. El tratamiento estará dirigido a los microorganismos que causan con mayor frecuencia neumonía en niños: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae* tipo b en niños no vacunados.

Terapia con aerosoles

En virtud de que el virus puede permanecer viable durante horas y hasta días en diferentes superficies, la terapia inhalatoria con micronebulizaciones debe evitarse. Se deberán emplear otras alternativas para el manejo del broncoespasmo, como la administración de broncodilatadores mediante aerocámaras o con fármacos intravenosos.

Cuadro III. Dosis habituales de Oseltamivir en pacientes pediátricos

Oseltamivir	Edad		Dosis
	De 9 a 11 meses		3 mg/kg/ dosis VO c/12 h
	Mayores a 1 año	< 15 kg	30 mg VO c/12 h
		15-23 kg	45 mg VO c/12 h
		23-40 kg	60 mg VO c/12 h
		> 40 kg	75 mg VO c/12 h

Uso de corticoesteroides

La guía de manejo clínico de la OMS¹⁹ señala que los corticoesteroides no deben ser utilizados en pacientes con COVID-19, a menos de que exista otra indicación para su uso. Sin embargo, se han utilizado con frecuencia en un intento para disminuir la inflamación responsable del daño pulmonar. Russell *et al.*³⁵ hacen una revisión de algunos estudios donde se registran los efectos del tratamiento con corticoesteroides en infecciones pulmonares graves. En general, en la mayoría no hay diferencia en la mortalidad entre el grupo de pacientes que reciben corticoesteroides comparado con el grupo de los que no lo reciben; sin embargo, varios de los desenlaces apuntan a un efecto perjudicial. Estos efectos adversos son variados, unos directamente relacionados con la presencia del virus en el tracto respiratorio o en la sangre,³⁶ y otros debido a las consecuencias de los fármacos en otros órganos y sistemas (diabetes secundaria, necrosis avascular, psicosis).^{37,38,39} En dos condiciones existe la mayor evidencia en contra de uso de corticoesteroides, uno es en el caso de pacientes con influenza, donde el metaanálisis realizado por Ni *et al.*⁴⁰ encuentra incremento en la mortalidad. La otra condición es la infección por virus sincicial respiratorio; a la fecha, los ensayos clínicos controlados no han encontrado ningún beneficio.^{41,42}

En respuesta a la revisión de Russell *et al.*, un grupo de médicos chinos encabezados por Shang,⁴³ consideran que, en la infección por coronavirus, la evidencia procede en su mayoría de estudios observacionales, y que no se puede concluir que causen mayor daño que beneficio, ya que solamente para SARS-CoV existen

tres estudios que encontraron efectos adversos, pero hay al menos otros 25 estudios publicados que no reportan dichos efectos adversos. Señalan que, en un estudio retrospectivo de 401 pacientes con SARS, se encontró una disminución de la mortalidad y días de hospitalización sin otras complicaciones.⁴⁴ En otro estudio prospectivo con 2141 pacientes con neumonía por influenza H1N1pdm09, en 407 hospitales de China, se observó que una dosis baja-moderada (25-150 mg/día) de metilprednisolona, o equivalente, redujo la mortalidad en pacientes con índice de Kirby < 300 mm Hg.⁴⁵

Por su parte, el Consenso de Expertos de la Sociedad China de Tórax,⁴⁶ estableció las siguientes recomendaciones sobre el uso de corticoesteroides: 1) el balance riesgo-beneficio debe ser evaluado cuidadosamente antes de utilizarlos, siempre buscando obtener el mayor beneficio; 2) deben ser utilizados con prudencia en pacientes con neumonía por SARS-CoV2 en estado crítico; 3) para pacientes con hipoxemia debida una enfermedad subyacente, o que habitualmente utilicen corticoesteroides para una enfermedad crónica, se deberán utilizar con cautela; 4) si se utilizan, la dosis debe ser baja a moderada (≤ 0.5 -1 mg/kg por día de metilprednisolona o su equivalente) y con una duración corta (≤ 7 días).

Por todo lo anterior, se recomienda no utilizarlos libremente y, si se opta por su administración, que sea a dosis bajas, por corto tiempo y vigilando los efectos secundarios.

Mecanismos de transmisión de COVID-19 y medidas de protección

El virus causante de la enfermedad COVID-19 se transmite a través de gotas que se producen al toser, estornudar y hablar (> 5 micras) y por contacto. Estar en contacto con una persona que tiene signos/síntomas respiratorios a menos de un metro implica un riesgo, ya que las partículas infectantes pueden alcanzar las mucosas (boca, nariz o conjuntiva). Asimismo, como las gotas se depositan en objetos en el entorno de la persona infectada, otro mecanismo de transmisión ocurre al tener contacto con superficies u objetos del entorno del paciente.

La transmisión aérea es diferente de la transmisión por gotas, ya que implica la presencia del microorganismo en el núcleo de una gota que sufre evaporación y puede permanecer en el aire (partículas < 5 micras) por tiempos más prolongados y viajar a más de un metro de distancia. En el contexto del COVID-19, la transmisión aérea puede ocurrir cuando en circunstancias específicas se generan aerosoles, como cuando se realizan

procedimientos médicos, tales como intubación endotraqueal, broncoscopia, aspiración de secreciones, administración de tratamientos para nebulizaciones, ventilación manual durante la intubación, movilización del paciente a la posición prona, desconexión del paciente del ventilador, ventilación no invasiva con presión positiva, traqueostomía y resucitación cardiopulmonar. En China, en un análisis de 75 465 casos confirmados de COVID-19 no se reportó transmisión aérea.

Un estudio evaluó la estabilidad en aerosoles y superficies del SARS-CoV-2 y la comparó con la del SARS-CoV-1. Se evaluaron cinco diferentes ambientes que incluyeron: aerosoles, plástico, acero inoxidable, cobre y cartón. Se utilizó un nebulizador Collision que alimentó un tambor en condiciones controladas de laboratorio, el cual es una máquina de alta potencia, que no refleja las condiciones de la tos en humanos. El SARS-CoV-2 permaneció estable en aerosoles durante tres horas y se reportó con mayor estabilidad en plástico y acero inoxidable, comparado con el cobre y cartón; detectando la viabilidad del virus hasta por 72 horas. La vida media de ambos virus en aerosoles fue similar, estimándose de 1.1 a 1.2 horas.⁴⁷

La presencia de partículas hasta un tiempo de tres horas no reproduce estrictamente el ambiente clínico donde se generan aerosoles de otra forma. Además, la detección de ARN mediante pruebas de reacción de polimerasa en cadena no implica que las partículas estén viables.

Por último, existen varios estudios que demuestran la presencia del virus en heces, sin embargo aún no hay reportes de transmisión fecal-oral.

En síntesis y basándose en la evidencia disponible, la OMS continúa recomendando la prevención para la transmisión por gotas y contacto, y la transmisión aérea para cuando se generan aerosoles.⁴⁸ De esta forma se recomienda reforzar la importancia del uso racional y apropiado de todo el equipo de protección personal (EEP) de los trabajadores de la salud que están en contacto con pacientes con COVID-19.

Es conveniente señalar que estas recomendaciones son consistentes con las diferentes guías internacionales, como las de: *The European Society of Intensive Care Medicine*, *The Society of Critical Care Medicine*, y las que se emplean en Australia, Canadá, y el Reino Unido.

Medidas de protección

Las medidas de protección por el personal de salud deberán mantenerse en forma estricta para evitar los contagios.

- La higiene de manos en los cinco momentos: antes de tener contacto con el paciente, antes de realizar una tarea aséptica, después del contacto con sangre y líquidos corporales, después del contacto con el paciente y después del contacto con el entorno del paciente.
- El material debe ser de un solo uso; cuando no es material desechable y necesita ser compartido entre pacientes, deberá ser limpiado y desinfectado.
- Los niños y acompañantes que puedan ser considerados como casos sospechosos de COVID-19 deberán atenderse en un área específica, separados de los demás pacientes.
- A su llegada, el menor y su familiar deberán aplicarse alcohol gel y, si es posible, lavarse las manos con agua y jabón. El menor solo deberá estar acompañado por un familiar.
- Si el menor lo tolera, se deberá colocar mascarilla quirúrgica a su llegada al triaje. El familiar también deberá colocarse mascarilla.
- Se evitará que el paciente y su familiar transiten por distintas áreas del hospital, confinándose al área designada para su atención. Si el traslado fuera imprescindible, el paciente deberá utilizar mascarilla quirúrgica en todo momento. El personal que lo traslade llevará una mascarilla quirúrgica y guantes.
- Mantener idealmente dos metros (un metro mínimo) de separación con otros pacientes en todo momento, aun cuando tengan el mismo diagnóstico.
- El personal de salud que atienda al paciente deberá ser el mínimo indispensable.
- El EPP completo consiste en bata impermeable desechable no estéril, respirador N95, protección ocular con lentes protectores o *goggles* o careta facial y doble guante.
- El EPP completo se utilizará por todo el personal de salud cuando tenga contacto directo con el paciente, se ubique a una distancia a menos de un metro, cuando vaya a realizar procedimientos que generen aerosoles y cuando se requiera tomar las muestras respiratorias para el diagnóstico.
- El personal de higiene y limpieza deberá utilizar el EPP completo, pero sus guantes serán de uso rudo y utilizará protección ocular cuando exista riesgo de salpicaduras de material biológico o químico (por ejemplo, durante el lavado de los frascos de aspiración).
- El paciente se hospitalizará en el área designada para pacientes con COVID-19, una alternativa es un cuarto individual que deberá contar con baño y la puerta se mantendrá cerrada.

- El familiar acompañante de un caso confirmado (que se considera un contacto cercano), deberá utilizar mascarilla facial todo el tiempo y se colocará bata y guantes, si va a tener contacto directo con el paciente o sus secreciones.

Finalmente es importante señalar que, en vista de la evolución de la pandemia y de que la información cada vez es mayor, el contenido de este documento puede requerir actualización en un futuro próximo.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Dr. Miguel Ángel Villasís Keever por las observaciones realizadas al manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflicto potencial de intereses del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Referencias

1. Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses Nat Rev Microbiol. 2019;17(3):181-192. doi: 10.1038/s41579-018-0118-9.
2. Aragón-Nogales R, Vargas-Almanza I, Miranda-Novales MG. COVID-19 por SARS- CoV-2: la nueva emergencia de salud. Rev Mex Pediatr. 2019;86(6):213-218. doi: 10.35366/91871
3. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation report 85. Ginebra, Suiza: WHO; 2020. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200414-sitrep-85-covid-19.pdf?sfvrsn=7b8629bb_2
4. Secretaría de Salud. Comunicado Técnico diario. Nuevo Coronavirus en el mundo (COVID-19). Ciudad de México, México: Secretaría de Salud; 2020 https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/546675/Comunicado_Tecnico_Diario_COVID-19_2020.04.14.pdf (fecha de acceso 14 de abril de 2020)

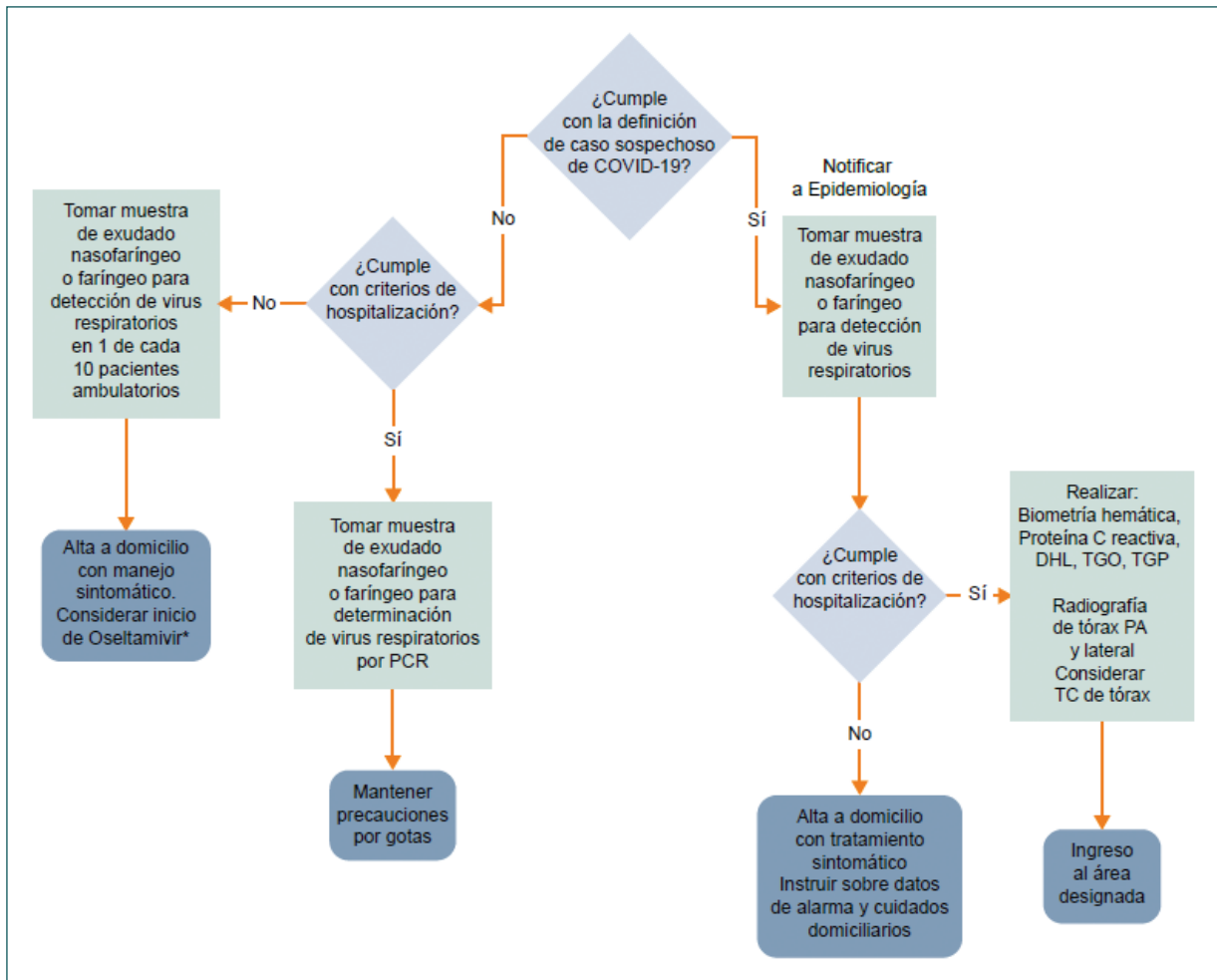
5. World Health Organization. Critical preparedness, readiness and response actions for COVID-19 Interim guidance. Ginebra, Suiza: WHO; 2020. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail/critical-preparedness-readiness-and-response-actions-for-covid-19>
6. Wei M, Yuan J, Liu Y, Fu T, Yu X, Zhang Z. Novel Coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China. *JAMA*. 2020;323(13):1313-1314. doi: 10.1001/jama.2020.2131
7. Cai J, Xu J, Lin D, Yang z, Xu L, Qu Z et al. A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis*. 2020 Feb 28. pii: ciaa198. doi: 10.1093/cid/ciaa198
8. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X Jiang F, Jiang, Z. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 Coronavirus Disease in China. *Pediatrics*. 2020;16:16. doi: 10.1542/peds.2020-0702
9. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children show milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr March*. 2020. doi: 10.1111/apa.15270
10. Livingston E, Bucher K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.4344
11. Centers for Disease Control and Prevention. Severe outcomes among patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12-March 16, 2020. (CDC COVID-19 Response Team). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(12):343-346. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6912e2.htm>
12. Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. *Pediatric Pulmonology*. 2020;1-6. doi: 10.1002/ppul.24718
13. Tang A, Xu W, Shen M, Cheng P, Li G, Liu Y, et al. A retrospective study of clinical characteristics of COVID-19 infection in 26 children. *MedRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.03.08.20029710
14. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Zhang W, et al. SARS CoV-2 infection in children. *N Engl J Med*. 2020 doi: 10.1056/NEJMc2005073
15. Sun D, Li H, Lu XX, Xiao H, Ren J, Zhang FR, Liu ZS. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. *World J Pediatr*. 2020. doi: 10.1007/s12519-020-00354-4
16. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020;267(6483):1260-63. doi: 10.1126/science.abb2507
17. Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc Biol Sci*. 2015;282(1821):20143085. doi: 10.1098/rspb.2014.3085
18. Méndez-Echevarría A, Calvo C, del Rosal T, Baquero-Artigao F, Neth O, Epalza C, et al. Recomendaciones de tratamiento específico en caso de infección respiratoria por SARS-CoV2 en pacientes pediátricos con enfermedades crónicas de alto riesgo y en pacientes hospitalizados. Documento de manejo clínico del paciente pediátrico con infección por SARS-CoV-2. Madrid, España: Asociación Española de Pediatría; Marzo, 2020. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/protocolo_seip_aep_secip_trata_miento_especifico_21.03.20.pdf
19. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected Interim guidance 13 March 2020. Ginebra, Suiza: WHO; 2020. Disponible en: [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)
20. Jin Y, Cai L, Cheng Z, Cheng H, Deng T, Fan Y, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumoniae (standard version). *Military Medical Research*. 2020;7:4. doi: 10.1186/s40779-020-0233-6
21. Gobierno de México. Secretaría de Salud. Lineamiento estandarizado para la vigilancia epidemiológica y por laboratorio de COVID-19. Ciudad de México, México: Secretaría de Salud; 2020. Disponible en: <http://cvoed.imss.gob.mx/secretaria-de-salud-lineamiento-estandarizado-para-la-vigilancia-epidemiologica-y-por-laboratorio-de-enfermedad-por-201-ncov>
22. Kalil AC. Treating COVID-19—Off-Label Drug Use, Compassionate Use, and Randomized Clinical Trials During Pandemics. *JAMA*. March 2020. doi: 10.1001/jama.2020.4742
23. Smith T, Bushek J, Prosser T. COVID-19 Drug Therapy – Potential Options. Amsterdam, Netherlands: Elsevier; 2020. Disponible en: https://www.elsevier.com/_data/assets/pdf_file/0007/988648/COVID-19-Drug-Therapy_Mar-2020.pdf
24. Li H, Wang YM, Xu JY, Cao B. [Potential antiviral therapeutics for 2019 Novel Coronavirus]. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*. 2020;43(0):E002. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0002.
25. Guangdong Provincial Department of Science and Technology and Guangdong Provincial Health and Health Commission's Multicenter Collaboration Group on Chloroquine Phosphate for New Coronavirus Pneumonia. Expert Consensus on Chloroquine Phosphate for New Coronavirus Pneumonia. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 2020;43 (2020-02-20). doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0019
26. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarrattano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care*. 2020;pii: S0883-9441(20)30390-7. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.03.005
27. Yao TT, Qian JD, Zhu WY, Wang Y, Wang GQ. A Systematic Review of Lopinavir Therapy for SARS Coronavirus and MERS Coronavirus-A Possible Reference for Coronavirus Disease-19 Treatment Option. *J Med Virol*. 2020;1-8. doi: 10.1002/jmv.25729
28. 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*. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2001282
29. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. *ChinaXiv:202003.00026v1*. Disponible en: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2020/03/TCZ-and-COVID-19.pdf>

30. Arabi YM, Deeb AM, Al-Hameed F, Mandourah Y, Almekhlafi GA, Sindi AA et al. Macrolides in critically ill patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Int J Infect Dis.* 2019;81:184–190. doi: 10.1016/j.ijid.2019.01.041
31. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Medded L, Mailhe M et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agent.* 2020;105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
32. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA.* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.4783
33. Food and Drug Administration. Investigational COVID-19 Convalescent Plasma - Emergency INDs. Maryland, USA: FDA; 2020. Disponible en: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/investigational-covid-19-convalescent-plasma-emergency-ind>
34. World Health Organization. Planned or ongoing studies of drugs for the treatment of COVID-19. Geneva, Switzerland: WHO; 2020. Disponible en: https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/Table_of_therapeutics_Appendix_17022020.pdf?ua=1
35. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet.* 2020;395(10223):473-475. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30317-2
36. Lee N, Allen-Chan KC, Hui DS, Ng EKO, Wu A, Chiu RWK et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol* 2004;31(4):304-09. doi: 10.1016/j.jcv.2004.07.006
37. Lee DTS, Wing YK, Leung HCM, Sung JJY, Ng YK, Yiu GC et al. Factors associated with psychosis among patients with severe acute respiratory syndrome: a case-control study. *Clin Infect Dis.* 2004;39(8):1247-49. doi: 10.1086/424016
38. Xiao JZ, Ma L, Gao J, Yang ZJ, Xing XY, Zhao HC et al. [Glucocorticoid-induced diabetes in severe acute respiratory syndrome: the impact of high dosage and duration of methylprednisolone therapy]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2004;43(3):179-82. doi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15059370>
39. Li YM, Wang SX, Gao HS, Wang JG, Wei CS, Chen LM et al. Factors of avascular necrosis of femoral head and osteoporosis in SARS patients' convalescence. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2004;84(16):1348-53. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/8326988_Factors_of_avascular_necrosis_of_femoral_head_and_osteoporosis_in_SARS_patients_convalescence
40. Ni YN, Chen G, Sun J, Liang BM, Liang ZA. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2019;23(1):99. doi: 10.1186/s13054-019-2395-8.
41. McGee S, Hirschmann J. Use of corticosteroids in treating infectious diseases. *Arch Intern Med.* 2008;168(10):1034-46. doi: 10.1001/archinte.168.10.1034.
42. Corneli HM, Zorc JJ, Mahajan P, Shaw KN, Holubkov R, Reeves SD et al. A multicenter, randomized, controlled trial of dexamethasone for bronchiolitis. *N Engl J Med.* 2007;357(4):331-39. doi: 10.1056/NEJMoa071255
43. Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet.* 2020;395(10225):683-684. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30361-5
44. Chen RC, Tang XP, Tan SY, Liang BL, Wan ZY, Fang JQ et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with glucocorticoids: the Guangzhou experience. *Chest* 2006;129(6):1441-52. doi: 10.1378/chest.129.6.1441
45. Li H, Yang SG, Gu L, Zhang Y, Yan X, Liang X et al. Effect of low-to moderate-dose corticosteroids on mortality of hospitalized adolescents and adults with influenza A(H1N1)pdm09 viral pneumonia. *Influenza Other Respir Viruses.* 2017;11(4):345-54. doi: 10.1111/irv.12456
46. Zhao JP, Hu Y, Du RH, Chen ZS, Jin Y, Zhou M et al. [Expert consensus on the use of corticosteroid in patients with 2019-nCoV pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2020;43(0):E007. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0007
47. Van Dorelmen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN et al. Aerosol and Surface Stability of SARS- CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020. doi: 10.1056/NEJMc2004973
48. World Health Organization. Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations. Geneva, Switzerland: WHO; 2020. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>

Cómo citar este artículo:

Montaño-Luna VE, Pacheco-Rosas DO, Vázquez-Rosales JG, Labra-Zamora MG, Fuentes-Pacheco Y, Sámano-Aviña M et al. Manejo clínico de casos pediátricos de COVID-19. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2020;58 Supl 2:S246-259.

ANEXO



Anexo 1. Algoritmo para abordaje y manejo de pacientes con sospecha de COVID-19.

*Durante la temporada de circulación del virus de influenza