

## **INFECCIÓN POR NUEVO CORONAVIRUS 2019, SARS-COV2/COVID-19**

### **Datos para Pediatra**

#### **AUTORES.**

##### **Eduardo López Medina**

Infectólogo Pediatra Universidad del Valle. Cali, Colombia.  
Profesor Asistente Departamento de Pediatría Universidad el Valle. Cali, Colombia.  
Director Científico del Centro de Estudios en Infectología Pediátrica-CEIP. Cali, Colombia.  
Infectología Pediátrica, Centro Médico Imbanaco. Cali, Colombia.

##### **Pio López**

Infectólogo Pediatra Universidad del Valle. Cali, Colombia.  
Jefe Departamento de Pediatría Universidad del Valle. Cali, Colombia.  
Presidente Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica, SLIPE  
Director Centro de Estudios en Infectología Pediátrica-CEIP. Cali, Colombia.

##### **Iván Benavidez**

Fellow Infectología Pediátrica Universidad del Valle. Cali, Colombia.

En diciembre de 2019 desde China se reportaron casos llamados inicialmente “neumonía de origen desconocido”; el agente causal de esta neumonía es un nuevo coronavirus el cual fue nombrado Coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), que no solo tiene una fuerte transmisión de persona a persona; sino que también causa neumonía severa. El término COVID-19 se usa para la enfermedad clínica causada por SARS-CoV-2. Esta infección es tan agresiva y con una facilidad para expandirse que se ha transmitido a otros países con una alta mortalidad poniendo en grave peligro la vida humana. La OMS declaró a esta enfermedad como una emergencia de salud pública de interés internacional el 30 de enero de 2020 y posteriormente se convirtió en pandemia en marzo de 2020.

#### **❖ ETIOLOGÍA**

Los coronavirus (CoV) son virus de ARN monocatenario de cadena positiva grandes y con envoltura que se pueden dividir en 4 géneros: alfa, beta, delta y gamma; de los cuales se sabe que los CoV alfa y beta infectan a los humanos. <sup>1,2</sup> Los CoV son zoonóticos y pueden causar síntomas que van desde aquellos similares al resfriado común a cuadros respiratorios severos y manifestaciones gastrointestinales, hepáticas y neurológicas. <sup>3,4</sup>

Cuatro coronavirus humanos (HCoV) son comunes: HCoV 229E, NL63, OC43 y HKU1. Estos son endémicos en todo el mundo y representan del 10% al 30% de las infecciones del tracto respiratorio superior. Los HCoV posiblemente se derivaron de murciélagos y camellos, capaces de realizar mutaciones rápidas y recombinaciones que conducen al origen de CoV novedosos que pueden propagarse de animales a humanos. Esto ocurrió en China en 2002 cuando surgió el nuevo coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV), que se cree fue transmitido desde gatos civeta o murciélagos a humanos; y en Arabia Saudita en 2012 con el Coronavirus del Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV), que se transmitió de camellos dromedarios a humanos. <sup>1,2</sup>

En China ante casos de neumonía de origen desconocido que iniciaron a finales de diciembre de 2019, los investigadores usaron muestras de lavado broncoalveolar (LBA), sangre y nasofaringe para

realizar pruebas de laboratorio, en donde encontraron que las secuencias de ácidos nucleicos específicas del virus eran diferentes de las de los HCoV conocidos. Los resultados de laboratorio también indicaron que el nuevo coronavirus es similar a algunos de los géneros de coronavirus beta ( $\beta$ ) identificados en murciélagos, y está situado en un grupo similar al SARS por lo que fue nombrado SARSCoV- 2. Además, observaron que la secuencia de aminoácidos de SARS-CoV-2 estaba más distante del SARS-CoV (79% de identidad de secuencia) y MERS-CoV (50% de identidad de secuencia) que de los SARS de los murciélagos (con 87,9% de identidad de secuencia). Los viriones son esféricos, ovales o pleomórficos con diámetros de aproximadamente 60-140 nm. Los estudios también informaron que la proteína S de SARSCoV- 2 tienen una fuerte interacción con moléculas de enzima convertidora de angiotensina- II humana (ECA- II) de manera similar a SARS-CoV.<sup>5</sup>

## ❖ MECANISMOS DE TRANSMISIÓN

Muchos animales domésticos y salvajes; incluidos camellos, vacas, gatos y murciélagos pueden servir como anfitriones para coronavirus zoonóticos. Se considera que, en general, los coronavirus animales no se propagan entre los humanos.

Respecto a SARS-CoV2, informes de los primeros pacientes infectados consideraron tener enlace con el mercado de mariscos de Huanan en Wuhan, China, que sugirió que estas infecciones tempranas se debieron a la transmisión de animales a personas. Sin embargo, casos posteriores fueron reportados entre el personal médico y sin otros antecedentes de exposición a ese mercado o pacientes que no habían visitado Wuhan, considerando la transmisión de humano a humano.

Las últimas pautas de las autoridades sanitarias chinas y los CDC describieron tres rutas principales de transmisión para COVID-19:

1. Transmisión por gotas
2. Transmisión por contacto
3. Transmisión de aerosol.

**Gotas:** la transmisión ocurre cuando gotitas respiratorias (producidas por tos, estornudo) son ingeridas o inhaladas por individuos cercanos en las proximidades.

**Contacto:** la transmisión puede ocurrir cuando un sujeto toca una superficie u objeto contaminado con el virus y posteriormente tocar su boca, nariz u ojos.

**Aerosol:** transmisión por aerosol se da por mezcla de núcleos de gotas con el aire y puede causar infección cuando se inhala una dosis alta en los pulmones en un ambiente relativamente cerrado.<sup>6</sup>

Esta última vía ha causado controversia sin embargo, una nueva investigación indica que la transmisión por aerosoles SARS-CoV-2 es probable, ya que el virus puede permanecer viable e infeccioso en aerosoles durante tres horas, y también en superficies de un día (cartón y cobre) a tres días (plástico y acero).<sup>7</sup>

## Existen otras vías de transmisión de SARS-CoV2?

No hay mucha evidencia sobre la posibilidad de **transmisión materno-infantil vertical y por lactancia materna**. Anteriormente no se han documentado neonatos de transmisión vertical intrauterina que ocurran con SARS y MERS. En un estudio tomaron muestras de líquido amniótico, sangre del cordón umbilical, secreciones nasofaríngeas y muestras de leche materna de 6 de los recién nacidos de madres con COVID-19 y todas las muestras dieron negativas para el virus.<sup>8</sup>

Se reportaron 3 casos de recién nacidos, 2 diagnosticados a los 5 y 17 días de vida que se relacionaron con contactos familiares y 1 recién nacido asintomático que dio positivo de una muestra faríngea a las 30 horas de vida.<sup>9</sup>

No hay evidencia en el momento de la posibilidad potencial de transmisión vía digestiva del virus, aunque se ha estudiado el trofismo del SARS-CoV 2 y los enterocitos.<sup>10</sup>

## ❖ EPIDEMIOLOGIA DE COVID-19

En diciembre 29 de 2019, fueron reportados los primeros 4 casos de neumonía de etiología desconocida, todos vinculados a la venta al por mayor de un mercado de mariscos de Wuhan, una ciudad de 11 millones de personas en el centro de China. Fueron ubicados en hospitales locales utilizando un mecanismo de vigilancia de “neumonía de origen desconocido” establecido en 2003 posterior al brote de SARS-CoV, con el objetivo de identificar nuevos patógenos.<sup>11,12</sup>

Los científicos inmediatamente comenzaron a investigar la fuente del nuevo coronavirus y el primer genoma fue publicado el 10 de enero de 2020. En un mes, este virus se propagó rápidamente por toda China en fiesta de su año nuevo; un período en el que hay un alto nivel de movilidad.

En uno de los primeros reportes evaluaron 425 casos desde el 1 de enero al 22 de enero del 2020 la mediana de edad de los pacientes fue de 59 años (rango, 15 a 89), y 240 de los 425 pacientes (56%) eran hombres. No hubo casos en niños menores de 15 años y el período de incubación se estimó en 1 a 14 días.<sup>12</sup> Este patrón de susceptibilidad inicial visto en los adultos es similar a infecciones por SARS y MERS.

En un reporte de 72314 casos de COVID-19 se observó que los adultos, sobre todo los mayores de 70 años tenían las más altas tasas de infección (87% entre los 30 y 79 años). En el 81% de los infectados se presentaron síntomas leves, pero el 14% curso con síntomas severos y críticos; causando una mortalidad en mayores de 70 años de 8% y 14.8% en los mayores de 80 años. Además, la mitad de los pacientes que ingresaban con síntomas de neumonía grave fallecían. Se reportó en el personal de la salud, la infección en 1716 casos y 5 muertes.<sup>13</sup>

Después de los primeros casos en Wuhan, el crecimiento del brote era predecible a nivel nacional e internacional. Los análisis de datos recientes mostraron que el transporte ferroviario nacional se correlacionó significativamente con el número de casos importados a otras provincias en China. Pero con el aeropuerto de Wuhan que tiene vuelos de pasajeros sin escalas programadas a 113 destinos en 22 países, los casos internacionales importados comenzaron a ocurrir especialmente en Asia<sup>14</sup>, siendo Irán el cuarto país más afectado por la pandemia (después de China, Italia y España). Los viajeros han jugado un papel importante en traer nuevos casos a otros países, con confirmaciones de transmisión continua de persona a persona.<sup>14</sup>

Al 6 de mayo del 2020: 3.595662 casos se han reportado como positivos en 215 países, con un balance de 247.652 muertos. Estado Unidos es el país con más casos reportado en las Américas, su primer caso, el 20 de enero de 2020<sup>15</sup>, el día de hoy ( mayo 6 ) reporta más de 2 millones de casos y 70.000 fallecidos más. En Europa, los primeros tres casos de COVID-19 se informaron en Francia el 24 de enero de 2020 y la primera muerte se reportó el 15 de febrero también en Francia.

<sup>16,17</sup>

Italia tiene aproximadamente 5200 camas en unidades de cuidado intensivo., de ellas la gran mayoría ya estaban dedicadas a pacientes con COVID-19. Dado que la mortalidad es alta y el tiempo de ocupación de camas es de 1 a 2 semanas, el número de personas infectadas en Italia ha impuesto una gran presión sobre las instalaciones de cuidados críticos de hospitales, algunos de los cuales no tienen recursos o personal para hacer frente a esta pandemia. El número de camas necesarias de cuidados intensivos para dar a los pacientes la oportunidad de ser tratados sigue siendo un tema de discusión entre los expertos. Lombardía (la zona más afectada del brote en Italia)

responde a la falta de camas para los pacientes con COVID-19 enviando pacientes que necesitan cuidados intensivos, pero no están infectados con COVID-19 a los hospitales fuera de la región para contener el virus.<sup>18</sup>

El 8 de marzo de 2020, el gobierno italiano implementó medidas extraordinarias para limitar la transmisión viral, que incluyen restringir el movimiento en la región de Lombardía que pretendía minimizar la probabilidad de que las personas no infectadas estén en contacto con personas infectadas. Lo mismo está sucediendo en toda Europa, principalmente España donde se hacen esfuerzos extraordinarios para restringir el movimiento de personas a expensas de la economía. Adicionalmente en Italia se ha aumentado el número de pruebas diagnósticas, evaluando incluso a personas asintomáticas (siguiendo el ejemplo de Corea de Sur).<sup>17</sup>

Aunque se ha intentado reproducir los modelos de contención implementados en China, que por el momento ha reducido la aparición de nuevos casos en más del 90%, hasta el punto de no reportar la transmisión local. Esta reducción no es el caso de otros países, incluidos Italia, España e Irán. A tal punto que en Italia a la fecha del 20 de marzo se notificaron 41035 con 3407 muertes superando a China en el número de casos fatales por COVID -19 y reportando el número de muertes más alto en un solo día informado en un país, convirtiéndose en el epicentro de la pandemia. Esto tiene sentido si vemos que las medidas de aislamiento del país fueron recientes.

En lo que respecta a América Latina, se confirmó el primer caso de coronavirus el 25 de febrero de 2020 en Brasil. Este primer caso fue un hombre brasileño, de 61 años, que viajó del 9 al 20 de febrero, 2020, a Lombardía, norte de Italia<sup>18</sup> y la primera muerte fue reportada en Argentina el 7 de marzo. Desde ese entonces se ha extendido a toda Latinoamérica.

La expansión acelerada del COVID-19 en Latinoamérica es preocupante debido a la fragilidad de los sistemas de salud, múltiples problemas sociales y económicos que impactaran el curso de la pandemia. . Otras preocupaciones son: el comportamiento del virus en donde los pacientes pueden tener coinfección con malaria, dengue, sarampión y otros virus respiratorios como VSR e Influenza; el bajo acceso al agua y las dificultades de alimentación con altos índices de desnutrición; la alta carga que se impondrá al sistema de salud donde la ocupación de las salas de cuidado intensivo son altas; la limitación al acceso a las pruebas diagnósticas; y el número reducido de camas hospitalarias comparado con Europa y EEUU.

- **Número reproductivo básico (R0) y tasa de letalidad.**

La capacidad de transmisión, que se estima habitualmente a partir del denominado número reproductor básico o R0 (número promedio de casos nuevos que genera un caso dado a lo largo de un período infeccioso) es controvertida en COVID-19.

Un valor de R0 inferior a 1 indica una escasa capacidad de extensión de una enfermedad infecciosa, mientras que valores de R0 superiores a 1 indican la necesidad de emplear medidas de control para limitar su extensión. El R0 para SARS-2-CoV se estima actualmente entre 2.7-3.5. similar al R0 del SARS-CoV al inicio de la epidemia (2,2-3,7). El MERS-CoV coronavirus se ha mantenido siempre en valores de R0 más bajos (0,29-0,80).

Sin embargo, el R0 es un valor promedio: hay personas que, aunque estén infectadas no transmiten la enfermedad, mientras que otras pueden llegar a transmitirla a muchas más (denominados «superdiseminadores»).

Otro parámetro controvertido al inicio de cualquier epidemia es el número de casos real de la misma. Las estadísticas actuales pueden tener un sesgo de selección hacia los casos más graves, que son los que han tenido contacto con el personal sanitario. Los casos leves y los casos asintomáticos probablemente estén subestimados.

Esto lleva a la discusión de la tasa de letalidad que sigue incierta pero estimada según datos de China en 3%, que es mucho más bajo que para el SARS-CoV y MERS-CoV (6% –17% y 20% –40%, respectivamente). Sin embargo, información proveniente de Italia de 22.172 pacientes reportados hasta el 15 de marzo de 2020 sugieren que la tasa de letalidad puede alcanzar hasta un 7,2 %, y en mayores de 70 años aproximadamente un 15%.

## **DIFERENCIAS ENTRE NIÑOS Y ADULTOS CON COVID - 19**

El Centro para el control y prevención de Enfermedades de China reportó que de los 72,314 casos de COVID-19, solo el 2% se presentaron en menores de 19 años, 1% en menores de 10 años y no se informaron muertes. La realidad en mayores de 19 años es distinta con una mortalidad de 2.3% siendo mayor en pacientes entre 70 años<sup>13</sup>

Otro reporte de casos retrospectivo en China exclusivamente de población pediátrica incluyó 2146 pacientes, el 90% presentaron síntomas respiratorios leves y moderados o fueron asintomáticos. La proporción de casos graves y críticos fue del: 10,6% en menores de 1 año; 7,3% entre 1-5 años; 4,2% entre 6-10 años; 4,1% entre 11-15 años; y 3,0% para el grupo de edad de ≥16 años. Sin embargo, la mayoría de los casos con síntomas graves pertenecían al grupo de sospecha clínica de COVID-19 (no tenían prueba de laboratorio confirmatoria). Queda por determinar si estos casos graves y críticos en el grupo sospechoso fueron por COVID-19 o infecciones por otros patógenos (por ejemplo, VSR). Solo se reportó una muerte en un adolescente de 14 años. La mayoría de los casos confirmados fueron secundarios a su exposición a contactos familiares y se recuperaron 1-2 semanas después del inicio de los síntomas.<sup>1</sup>

En Italia, el reporte de 22512 casos publicado en JAMA solo el 1.2 % correspondían a menores de 18 años y no se reportaron muertes.

En tiempos donde recibimos abundante información sobre COVID-19, es importante recordar que los menores de 5 años especialmente, presentan a menudo infecciones respiratorias y estas se incrementan con la llegada del invierno. En un estudio retrospectivo al comienzo del brote en Wuhan, se incluyeron 366 niños con infecciones respiratorias. Los patógenos detectados con mayor frecuencia fueron el virus de la Influenza A (en 23 pacientes) y el virus de la influenza B (en 20 pacientes), y el SARS-CoV-2 se detectó en 6 pacientes (1,6%).<sup>19</sup>

Por otro lado, se ha visto que la eliminación del virus en las secreciones respiratorias y en las heces es más prolongada en los niños con síntomas leves que en los adultos, hecho que ocasiona un gran desafío para el control de la infección.<sup>1</sup>

Hay escasa evidencia de la transmisión vertical en mujeres en embarazo y COVID-19 en el tercer trimestre de embarazo. Esta por demostrar si la infección perinatal puede tener efectos adversos sobre recién nacidos. El riesgo de infectar a un recién nacido por gotas o por contacto es igual que en la población general.<sup>9</sup>

### **❖ ¿PORQUE LOS NIÑOS SON MENOS PROPENSOS A TENER ENFERMEDAD GRAVE POR COVID-19?**

Se desconoce por qué la mayoría de los casos de COVID-19 de los niños fueron menos graves que los de los adultos. Podría explicarse porque los niños generalmente estaban bien atendidos en casa y tienen relativamente menos oportunidades de exponerse a patógenos o pacientes enfermos.

Además, la enzima convertidora de angiotensina II (ECA-II) es conocida como receptor celular del SARS-CoV. El SARS-CoV-2 tiene cierta homología de aminoácidos con el SARS-CoV y puede usar

ECA- II como receptor. <sup>20, 21</sup> Se especula que los niños son menos sensibles al COVID-19 porque la madurez y la función de la capacidad de unión de ECA-II puede ser menor que en adultos.<sup>22</sup> Otra explicación es que los niños a menudo experimentan infecciones respiratorias en invierno (p. ej., VSR) y pueden tener niveles más altos de anticuerpos contra virus que los adultos.<sup>1</sup>

Los casos graves en adultos generalmente progresan de 7 a 10 días después del inicio de la enfermedad, probablemente debido a la rápida replicación del virus, infiltración celular inflamatoria y un aumento respuesta proinflamatoria a citocinas y quimiocinas “tormenta de citocinas”, que conduce al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Además, los adultos con COVID-19 generalmente mostraron una disminución progresiva en el número absoluto de linfocitos periféricos en la etapa temprana de la enfermedad, con disminución de LT CD4+ y LT CD8+; esto podría sugerir que el COVID19 puede consumir linfocitos, y es una razón importante para que el virus prolifere y se propague en la etapa temprana de la enfermedad. Sin embargo, en los niños, el recuento de leucocitos y el recuento absoluto de linfocitos fue en su mayoría normal, y no se produjo un agotamiento de linfocitos, lo que sugiere menos disfunción de la respuesta inmune.<sup>23</sup>

### ❖ MANIFESTACIONES CLINICAS

Los reportes de las manifestaciones clínicas de niños con COVID-19 son muy escasas. Se ha reportado variabilidad en la presencia de fiebre desde el 48 a 96%. Es decir, la ausencia de fiebre no descarta la infección por COVID-19.

En una serie de 171 casos pediátricos reportadas hasta el 8 de marzo de 2020 en un único centro hospitalario de Wuhan, la fiebre estuvo presente en el 41.5% de los niños. Otros signos y síntomas comunes incluyen tos y eritema faríngeo (46%). Un total de 27 pacientes (15,8%) no presentaron síntomas de infección. Durante el curso de la hospitalización, 3 pacientes requirieron apoyo de cuidados intensivos y ventilación mecánica invasiva; todos tenían comorbilidades. Un niño de 10 meses con invaginación intestinal tuvo insuficiencia multiorgánica y murió 4 semanas después del ingreso. Un total de 21 pacientes estaban en condición estable en las salas generales, y 149 fueron dados de alta del hospital. El 15% de los pacientes presentan síntomas gastrointestinales leves (diarrea, náuseas) que en la mayoría de las ocasiones precede la fiebre y la disnea. El examen físico general no aporta datos importantes.<sup>24</sup>

### ❖ LABORATORIO

En adultos es común encontrar en el hemograma leucocitos normales, leucopenia y linfopenia. La elevación de la proteína c reactiva (PCR) en adultos se asocia a mayor riesgo de SDRA y mortalidad, tanto así que en un paciente con insuficiencia respiratoria severa y una PCR normal, se pueden considerar otras etiologías distintas a COVID-19.

En grandes series de casos el COVID-19 no parece aumentar los niveles de procalcitonina y en general son  $<0.05$  mg/ml en el 95% de los pacientes. En adultos se ha identificado además en estos pacientes con COVID-19 elevación de dímero D y deshidrogenasa láctica.

Hay pocos datos en pediatría sin embargo, en un reporte de casos de 8 pacientes pediátricos con COVID-19 severo, los recuentos de leucocitos, neutrófilos, linfocitos, plaquetas y hemoglobina fueron normales o aumentaron levemente. Solo 1 elevó la PCT y 3 elevaron la PCR por encima de 10 mg/l, ninguno de los pacientes falleció.<sup>25</sup> En niños la elevación de la PCT se ha evidenciado, pero se ha relacionado con coinfección, principalmente influenza.<sup>26</sup>

### Reacción de la cadena de la polimerasa en tiempo real (RT -PCR)

El principal método diagnóstico para SARS-CoV2 es la RT-PCR de secreciones respiratorias altas y bajas. Para COVID-19, los CDC recomiendan recolectar y analizar muestras de las vías respiratorias superiores (hisopo nasofaríngeo); también recomiendan analizar muestras de las vías respiratorias inferiores, si están disponibles. Para los pacientes que desarrollan una tos productiva, el esputo se debe recolectar y analizar para detectar COVID-19. No se recomienda la inducción de esputo. Para los pacientes para los que está clínicamente indicado (p. ej., aquellos que reciben ventilación mecánica invasiva), se debe recolectar un aspirado del tracto respiratorio inferior o una muestra de lavado broncoalveolar.

De acuerdo con el criterio de diagnóstico actual, la prueba de ácido nucleico viral mediante el ensayo de RT-PCR desempeña un papel vital en la determinación de la hospitalización y el aislamiento de pacientes individuales. Sin embargo, su falta de sensibilidad, estabilidad insuficiente y tiempo de procesamiento relativamente largo fueron perjudiciales para el control de la epidemia de la enfermedad. Además, varios factores externos pueden afectar los resultados de las pruebas de RT-PCR, incluidas las operaciones de muestreo, la fuente de muestras (tracto respiratorio superior o inferior), el tiempo de muestreo (tiempo de la toma de muestra desde el inicio de los síntomas).

Un estudio comparó las muestras de 213 pacientes. Se tomaron muestras de LBA, esputo, hisopado nasal e hisopado faríngeo en distintos días del inicio de la enfermedad. En total se recolectaron 866 muestras. Las muestras de LBA tuvieron la mayor sensibilidad 93%, seguido de las muestras de esputo (74.4% ~ 88.9%), y de hisopados nasales (53.6% ~ 73.3%), tanto para casos severos como leves durante los primeros 14 días después del inicio de la enfermedad. Para muestras recogidas  $\geq$  15 del inicio de los síntomas, el esputo y los hisopados nasales aún poseían una alta tasa positiva que oscilaba entre 42.9% ~ 61.1%. La tasa positiva de hisopados de faringe recogidos  $\geq$  8 días del inicio de síntomas fue baja, especialmente en muestras de casos leves. Se pueden detectar ARN virales en el tracto respiratorio inferior en todos los casos severos, pero no en los casos leves.<sup>27</sup>

Como tal, los resultados de las pruebas de RT-PCR deben interpretarse con cautela. En casos muy sospechosos se debe tomar una segunda muestra de tracto respiratorio inferior si la primera es negativa y se realizó de nasofaringe.

Los paneles respiratorios múltiples basados en reacción de cadena de polimerasa detectan los HCoV 229E, NL63, OC43 y HKU1 pero no funcionan para SARS-CoV-2 para el cual se requiere una RT-PCR específica. Sin embargo, una prueba positiva para HCoV u otro virus disminuye el índice de sospecha para COVID-19.

## **HALLAZGOS RADIOLÓGICOS**

En niños, el hallazgo en la radiografía de tórax más frecuente fue la opacidad bilateral en vidrio esmerilado (32,7%). También se informan consolidados bilaterales a menudo en la periferia de los pulmones. En la tomografía axial computarizada (TAC) de tórax el 32% de los pacientes tenían consolidaciones en vidrio esmerilado, 18.7% consolidados irregulares localizados, 12% consolidados irregulares bilaterales y 1.2% infiltrados intersticiales.<sup>24</sup> también se han reportado en pediatría el signo del halo. La resolución de las lesiones en la TAC de torax pueden ser tardías, incluso podrían verse cuando el niño este asintomático y tenga una RT-PCR para COVID-19 de control negativa.<sup>26</sup>

Debido a las limitaciones de las muestras, especialmente de hisopado faríngeo y nasal se llevo a cabo un estudio en adultos donde utilizaron la TAC de tórax como complemento de la RT-PCR.

De 1014 pacientes, el 59% (601/1014) tuvo resultados positivos de RT-PCR y el 88% (888/1014) tuvieron hallazgos en la TAC de tórax (vidrio esmerilado, nódulos, infiltrados difusos bilaterales).

La sensibilidad de la TAC de tórax al sugerir COVID-19 fue del 97% (580/601 de pacientes con RT-PCR positiva). En pacientes con resultados negativos de RT-PCR, el 75% (308/413) tuvieron hallazgos en la TAC de tórax. De estos 308 pacientes, 48% fueron considerados como casos altamente probables, y 33% como casos probables. De los casos de RT-PCR negativos 60% a 93% tuvieron una TAC positiva inicial consistente con COVID-19 antes de tener resultados positivos de RT-PCR cuando se tomó una segunda muestra a los 6 días.

En conclusión, la TAC de tórax tiene una alta sensibilidad para el diagnóstico de COVID-19 y puede

ser considerado como una herramienta primaria para la detección actual de COVID-19 en zonas de epidemia.<sup>28</sup>

#### ❖ DEFINICIÓN DE CASO SOSPECHOSO O PROBABLE

La definición de caso sospechoso y probable de la OMS y los CDC no excluye a la población pediátrica de los adultos, además es variable según el país y la epidemiología actual.

Presentamos la definición modificada de caso propuesta por el **Centro Nacional de Investigación Clínica para la Salud Infantil, Facultad de Medicina de la Universidad de Zhejiang**.

**Un caso sospechoso o probable se define como un caso que cumple: dos criterios clínicos y un criterio epidemiológico.**

Criterios clínicos:

1. Fiebre, fatiga, tos seca; algunos pacientes pediátricos pueden no tener fiebre.
2. Pacientes con los siguientes hallazgos de imágenes de tórax: múltiples infiltrados irregulares pequeños y cambios intersticiales, principalmente en la periferia pulmonar, opacidades bilateral múltiples en vidrio esmerilado, consolidación pulmonar en la radiografía de tórax u opacidades de vidrio esmerilado, consolidación pulmonar segmentaria bilateral, especialmente en la periferia en la TC de tórax
3. Los recuentos de leucocitos son normales o disminuidos, o con un recuento disminuido de linfocitos

Criterios epidemiológicos:

1. Niños con antecedentes de viaje o residencia a países con transmisión local persistente dentro de los 14 días anteriores al inicio de la enfermedad
2. Niños con antecedentes de contacto con pacientes con fiebre o síntomas respiratorios que tienen antecedentes de viaje o residencia a áreas con transmisión local persistente dentro de los 14 días previos al inicio de la enfermedad
3. Niños con antecedentes de contactar casos confirmados o sospechosos infectados con COVID-19 dentro de los 14 días previos al inicio de la enfermedad
4. Niños que están relacionados con un brote en racimo: además de este paciente, hay otros pacientes con fiebre o síntomas respiratorios, que incluyen casos sospechosos o confirmados infectados con COVID-19.
5. Recién nacidos de madres sospechosas o confirmadas de infección por COVID-19.

**Un caso confirmado se define como un caso que cumple con cualquiera de los siguientes criterios:**

1. Muestra de hisopo de garganta, esputo, heces o sangre con resultado positivo para el ácido nucleico del COVID-19 usando RT-PCR
2. La secuenciación genética de muestras de torunda de la garganta, esputo, heces o sangre es altamente homóloga.

#### ❖ PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN Y RECOMENDACIONES DE CONTROL PARA PACIENTES CON SOSPECHA O INFECCIÓN CONFIRMADA DE CORONAVIRUS 2019 (COVID-19) EN INSTITUCIONES DE SALUD. CDC

- **Recomendaciones Generales**

- Considere limitar los puntos de entrada de la institución de salud.
- Publicar alertas visuales (por ejemplo, carteles) en la entrada y en lugares estratégicos (áreas de espera, ascensores, cafeterías) con instrucciones sobre higiene de manos, higiene respiratoria y etiqueta de la tos. Las instrucciones deben incluir cómo usar pañuelos para cubrirse la nariz y la boca al toser o estornudar, desechar pañuelos desechables y artículos contaminados en recipientes para desechos y cómo y cuándo realizar la higiene de las manos. Todas las personas con síntomas de COVID-19 u otra infección respiratoria (por ejemplo, fiebre, tos) se deben adherir a estas instrucciones.
- Se debe proporcionar suministros para la higiene respiratoria y la etiqueta para la tos, incluido el desinfectante para manos a base de alcohol 60-95%, pañuelos y recipientes sin contacto para desechar, en las entradas de las instalaciones de atención médica, salas de espera y registros de pacientes.
- Asegurar un triage rápido y seguro junto con el aislamiento de pacientes con síntomas de sospecha de COVID-19 u otra infección respiratoria (por ejemplo, fiebre, tos).
- Priorizar el triage de pacientes con síntomas respiratorios.
- El personal de triage debe tener un suministro de mascarillas quirúrgicas para la atención de pacientes con síntomas de infección respiratoria.
- Se debe proporcionar a los pacientes con síntomas de infección respiratoria mascarillas al momento del registro. El control de la fuente (poner una mascarilla sobre la boca y la nariz de un paciente sintomático) puede ayudar a prevenir la transmisión a otros.
- Asegurar que, en el momento del registro, se pregunte a todos los pacientes sobre la presencia de síntomas de una infección respiratoria y el historial de viajes a áreas que experimentan la transmisión de COVID-19 o el contacto con posibles pacientes con COVID-19.
- Identifique un espacio separado y bien ventilado que permita a los pacientes en espera estar separados 2 metros o más, con fácil acceso a los suministros de higiene respiratoria.
- Fuera del área de urgencias se debe considerar posponer procedimientos electivos, cirugías y visitas ambulatorias no urgentes.

- **Mascarilla de alta eficiencia.**

Un respirador o mascarilla de alta eficiencia es un dispositivo de protección personal que se usa en la cara, cubre al menos la nariz y la boca, y se usa para reducir el riesgo del usuario de inhalar partículas peligrosas en el aire (incluidas partículas de polvo y agentes infecciosos), gases o vapores. Los respiradores están certificados por la CDC / NIOSH, incluidos los destinados a ser utilizados en la atención médica.

El personal de salud debe estar capacitado en el uso adecuado de respiradores, extracción y eliminación segura, y contraindicaciones médicas para el uso del respirador:

**Recomendaciones:**

- Tener una mascarilla N95 o FFP2 antes de ingresar a la habitación del paciente. En casos de no disponibilidad de N95 se debe evaluar uso de máscara convencional.
- Se deben usar mascarilla de alta eficiencia N95 o FFP2 que ofrezcan un mayor nivel de protección en lugar de una mascarilla convencional cuando se realiza o se presenta para un procedimiento de generación de aerosol (intubación orotraqueal, aspiraciones de secreciones respiratorias, aerosolterapia, toma de muestra respiratorias, oxigenoterapia de alto flujo, ventilación no invasiva, ventilación manual con válvula y bolsa autoinflable).
- **Uso prolongado y reutilización limitada de las mascarillas de alta eficiencia N95 con certificación NIOSH.**

- Los suministros de respiradores N95 pueden agotarse durante una pandemia de enfermedades respiratorias.
- El uso extendido se refiere a la práctica de usar el mismo respirador N95 para encuentros repetidos de contacto cercano con varios pacientes, sin quitar el respirador entre encuentros de pacientes. El uso extendido puede implementarse cuando varios pacientes se infectan con el mismo patógeno respiratorio y los pacientes se colocan juntos en salas de espera o salas de hospital. Se ha recomendado el uso extendido como una opción para conservar los respiradores durante brotes y pandemias de patógenos respiratorios.
- Reutilización se refiere a la práctica de usar el mismo respirador N95 para múltiples encuentros con pacientes para quitarse después de cada encuentro. El respirador se almacena entre los encuentros para volver a ponerse antes del próximo encuentro con un paciente.

#### **Recomendaciones de uso extendido de la mascarilla N95.**

- Se favorece el uso extendido sobre la reutilización porque se espera que implique menos contacto con la mascarilla N95 y, por lo tanto, menos riesgo de transmisión por contacto.
- Las mascarillas N95 pueden funcionar dentro de sus especificaciones de diseño durante 8 horas de uso continuo o intermitente. Sin embargo, la duración máxima del uso continuo en lugares de trabajo de atención médica generalmente está dictada por preocupaciones higiénicas (por ejemplo, el respirador se desechó porque se contaminó) o consideraciones prácticas (por ejemplo, la necesidad de usar el baño, las pausas para comer, etc.), en lugar de un número predeterminado de horas.
- Las instalaciones de atención médica deben desarrollar procedimientos claramente escritos para aconsejar al personal reducir la transmisión de contacto después de ponerse la mascarilla N95.

#### **Recomendaciones de reutilización de la mascarilla N95.**

- No hay forma de determinar el número máximo posible de reutilizaciones seguras para un respirador N95 como un número genérico que se aplicará en todos los casos. Sin embargo, los fabricantes de respiradores N95 pueden tener una guía específica sobre la reutilización de su producto. Se recomienda que los respiradores N95 se descarten antes de que se conviertan en un riesgo significativo de transmisión por contacto o se reduzca su funcionalidad.

Para mas información sobre reutilizacion y uso prolongado visitar la pagina: <https://www.cdc.gov/niosh/topics/hcwcontrols/recommendedguidanceextuse.html>.

- **Protección ocular.**

- Se recomienda protección ocular (es decir, gafas o un protector facial desechable que cubra el frente y los lados de la cara) al ingresar a la habitación del paciente o al área de atención del paciente con caso sospecho o comprobado de COVID-19.
- Los anteojos personales y las lentes de contacto NO se consideran protección ocular adecuada.
- La protección ocular reutilizable (gafas, protectores faciales) debe limpiarse y desinfectarse.

- **Guantes**

- Póngase guantes limpios y no estériles al ingresar a la habitación del paciente o al área de atención.
- Cambie los guantes si se rompen o están muy contaminados.
- Quítese y deseche los guantes cuando salga de la habitación del paciente o del área de cuidado, y realice inmediatamente la higiene de las manos usando soluciones para frotación/fricción de manos a base de isopropanol al 75% de o etanol al 80%, o lavándose las manos con agua y jabón durante al menos 20 segundos.

- **Vestidos**

- Se recomienda utilizar una bata de aislamiento limpia al entrar en la habitación o área del paciente. Cambia la bata si se ensucia.
- Quítese y deseche la bata en un recipiente específico antes de abandonar la habitación del paciente o el área de atención. Las batas desechables deben desecharse después de su uso. Las batas de tela deben lavarse después de cada uso.
- Si hay escasez de vestidos, deben priorizarse para: procedimientos de generación de aerosoles, actividades de cuidado donde se anticipan salpicaduras y aerosoles, actividades de atención al paciente de alto contacto que brindan oportunidades para la transferencia de agentes patógenos a las manos y la ropa del profesional en salud.

### **Colocación del paciente**

- Para pacientes con COVID-19 u otras infecciones respiratorias, evalúe la necesidad de hospitalización. Si la hospitalización no es médicamente necesaria, la atención domiciliaria es preferible si la situación del individuo lo permite.
- Si es admitido, coloque a un paciente con COVID-19 conocido o sospechado en una habitación individual con la puerta cerrada. El paciente debe tener un baño exclusivo.
- Las salas de aislamiento respiratorio deben reservarse para pacientes que se someterán a procedimientos de generación de aerosol.
- Como una medida para limitar la exposición al personal de salud y conservar en mayor medida los equipos de protección personal, las instalaciones podrían considerar la designación de unidades completas dentro de la instalación, con personal de salud exclusivo, para atender a pacientes con o sin sospecha de COVID-19.
- Un paciente con COVID-19 no debe alojarse en la misma habitación que un paciente con una infección respiratoria no diagnosticada.
- Durante los tiempos de acceso limitado a mascarillas N95, las instalaciones podrían considerar que el personal solo se quite guantes y batas (si se usa) y realice higiene de manos entre pacientes con el mismo diagnóstico (por ejemplo, COVID-19 confirmado) mientras continúa usando la misma protección para los ojos y mascarilla (es decir, uso prolongado). Se espera que el riesgo de transmisión por protección ocular y mascarillas durante el uso prolongado sea muy bajo.
- El personal de salud debe tener cuidado de no tocar su protección para los ojos y la mascarilla de alta eficiencia o la máscara facial.
- Limite el transporte y el movimiento del paciente fuera de la habitación a fines médicamente esenciales.
- Considere proporcionar equipos de rayos X portátiles en áreas de cohorte de pacientes para reducir la necesidad de transporte de pacientes.
- En la medida de lo posible, los pacientes con COVID-19 conocido o sospechado deben alojarse en la misma habitación durante la duración de su estadía en la instalación (por ejemplo, minimizar los traslados de habitaciones).

- Los pacientes deben usar una mascarilla para contener las secreciones durante el transporte. Si los pacientes no pueden tolerar una mascarilla o no hay una disponible, deben usar pañuelos para cubrirse la boca y la nariz.
- El personal que ingresa a la sala debe usar equipos de protección personal.
- Siempre que sea posible, realice procedimientos / pruebas en la habitación del paciente.

- **Información sobre salas de aislamiento de infecciones transmitidas por aire:**

- Son habitaciones para un solo paciente a presión negativa en relación con las áreas circundantes, y con un mínimo de 6 cambios de aire por hora (se recomiendan 12 cambios de aire por hora para nuevas construcciones o renovaciones).
- El aire de estas habitaciones debe expulsarse directamente al exterior o filtrarse a través de un filtro de aire de partículas de alta eficiencia directamente antes de la recirculación.
- Las puertas de la sala deben mantenerse cerradas, excepto al entrar o salir de la sala, y la entrada y la salida deben minimizarse.
- Las instalaciones deben monitorear y documentar la función adecuada de presión negativa de estas habitaciones

- **TRATAMIENTO Muchas preguntas y pocas respuestas**

- . En el momento de la escritura de estas guías no se han publicado estudios comparativos de terapias farmacológicas que nos permitan dar recomendaciones fuertes con alta o moderada calidad de evidencia. Existen algunos reportes de las terapias farmacológicas que se han utilizado en pediatría, pero no es posible concluir que modifiquen favorablemente el curso clínico de la enfermedad. Entre estas se menciona el uso de cloroquina, lopinavir/ritonavir, interferón
- ribavirina, glucocorticoides, inmunoglobulina, oseltamivir, azitromicina y medicina tradicional china. Con base en estos reportes no podemos recomendar fuertemente ninguna de estas terapias sin un contexto individualizado o en un protocolo de investigación. Las recomendaciones a continuación se basan en consenso de expertos y según una revisión exhaustiva de la literatura, incluyendo la experiencia con otros coronavirus (SARS-CoV y MERS-CoV)

- **Tratamiento farmacológico en adolescentes o niños enfermos con enfermedad leve por COVID-19?**

- Los niños o adolescentes previamente sanos, que manifiesten enfermedad leve no tienen indicación de recibir tratamiento farmacológico
- En la literatura se reporta que la mayoría de casos en pacientes pediátricos resuelven sin complicaciones <sup>29,30</sup> y cursan con menos severidad que los adultos. <sup>31,32</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>33</sup>

- **Tratamiento farmacológico en niños o adolescentes con enfermedad grave ?**

- En los niños o adolescentes con enfermedad grave, se puede considerar el uso de hidroxiclороquina o cloroquina con lopinavir/ritonavir (considerar su adición solo en los primeros 12 días del inicio de síntomas).
- No son claras las dosis de cloroquina en pediatría para el tratamiento de COVID-19.
- La dosis pediátrica del bifosfato de cloroquina (según dosis utilizadas en forma crónica para pacientes con patología reumatológica) es 5 mg/kg cada 12 horas por dos dosis, seguido de 5 mg/kg cada 24 horas por 5-7 días.
- La dosis recomendada de hidroxiclороquina es 5 mg/kg cada 12 horas por dos dosis, seguido de 5 mg/kg cada 24 horas por 5-7 días.

- Las dosis recomendadas de Lopinavir/litonavir (200 mg/50 mg) son:
- Peso 7–15 kg:
- 12 mg/3 mg/kg cada 12 horas;
- Peso 15–40 kg: 10 mg/2.5 mg/kg cada 12 horas
- Peso > 40 kg:400 mg/100 mg cada 12 horas por 2 semanas<sup>34</sup>
- A pesar que los casos descritos en pediatría tienen menos severidad que los adultos, 11% de los infantes menores de 12 meses desarrollaron enfermedad severa o crítica<sup>32</sup>, además en niños con coronavirus deferentes a COVID-19, las patologías pulmonares de base y las condiciones inmunosupresoras se asocian con mayor severidad<sup>35</sup>. En niños con otras infecciones por virus respiratorios , aquellos con comorbilidades tienen mayor severidad de la infección<sup>36</sup>y en adultos con COVID 19 , las comorbilidades son un factor de riesgo para mortalidad<sup>31</sup>.
- Guías Españolas recomiendan la combinación de hidroxicloroquina y lopinavir/ritonavir en pacientes con neumonía<sup>37</sup>.Estos medicamentos tienen diferente mecanismo de acción y no presentan interacciones medicamentosas entre ellos por lo que se puede considerar su uso conjunto en este grupo de pacientes.

- 
- 

### 1.2.1 Cloroquina

- Recientemente, se hizo una evaluación in-vitro de la cloroquina a partir de un aislamiento clínico de SARS-CoV-2. 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>38</sup>
- El 17 de Febrero, 2020 el consejo de estado de China sostuvo una reunión informativa indicando que, en estudios clinicos multicéntricos conducidos en China, resultados preliminares sugieren que el fosfato de cloroquina es eficaz y tiene aceptable seguridad en el tratamiento de COVID-19. <sup>39</sup>
- Algunas guías Españolas recomiendan el uso de hidroxicloroquina con o sin lopinavir/ritonavir en pacientes inmunosuprimidos, aun en ausencia de neumonía.<sup>37</sup> Además, 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 COVID-19 puede aumentar la tasa de cura y reducir estancia hospitalaria. <sup>40</sup>
- Recientemente, una revisión sistemática de la eficacia y seguridad de cloroquina para el tratamiento de COVID-19 concluyó que existe evidencia preclínica de efectividad contra SARS-CoV-2, y amplia experiencia con este medicamento para otras indicaciones, lo que justifica su uso en emergencias como intervención no registrada.<sup>41</sup>

Finalmente, existe suficiente experiencia con este medicamento en pediatría y amplios fundamentos de su posible mecanismo de acción contra COVID-19.<sup>42</sup>

La hidroxicloroquina 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>43</sup> Al igual que la cloroquina ha demostrado efectividad para inhibir SARS-CoV-2 in vitro<sup>44</sup>, y está recomendado en guías de hospitales locales en España<sup>9</sup> y EEUU (comunicación personal).

### 1.2.2 Lopinavir/ritonavir

Las pocas publicaciones respecto al tratamiento de COVID-19 en pediatría indican el uso de Lopinavir/ritonavir, aunque su eficacia y seguridad en niños con COVID-19 es incierto.<sup>34,45</sup>

Este medicamento es un inhibidor de proteasa, que inhibe la proteinasa principal del CoV, interrumpiendo su replicación. <sup>42</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 solo con ribavirina (2.4% vs 28.8%).<sup>46</sup> En 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 menor a 0.05).<sup>47</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>48</sup> el único ensayo clínico aleatorizado publicado hasta la escritura de la guía clínica no demuestra utilidad en mejoría clínica cuando es utilizado en monoterapia. Sin embargo, en el análisis de intención a tratar modificado y en algunos desenlaces secundarios su uso fue favorable (débil asociación).<sup>49</sup>

### **Que tratamiento farmacológico se puede ofrecer a niños o adolescentes con enfermedad crítica?**

Considerar el uso de cloroquina y lopinavir/ritonavir. Se debe individualizar la adición de corticoesteroides según decisión de médico tratante.

Dosis de metilprednisolona: 1-2 mg/kg/día por 3-5 días

### **Corticoesteroides**

Se pueden considerar en pacientes con deterioro rápido que cursen con SDRA, aunque éste es un aspecto controversial sin consenso entre expertos . Los corticoesteroides hacen parte de las recomendaciones de las autoridades sanitarias de la república China<sup>33</sup> y en pacientes adultos con SDRA el uso de metilprednisolona parece aumentar las posibilidades de sobrevida<sup>50</sup>. Otros estudios no muestran beneficios, en cambio presentan mayores desenlaces adversos

### **Clasificación de la enfermedad para decisiones terapéuticas**

**Enfermedad Leve:** Pacientes con infección viral del tracto respiratorio superior. Pueden tener síntomas no específicos como fiebre, fatiga, tos, anorexia, malestar, dolor muscular, odinofagia, disnea, congestión nasal, o cefalea. Algunas pacientes, los pacientes pueden tener diarrea, náusea y vómito.

**Enfermedad Grave:** Pacientes que requieren hospitalización o hipoxemia

**Critica** Paciente que requiere UCI y/o SDRA, sepsis o choque séptico

### **Otros medicamentos**

In vitro, el **remdesivir** ha demostrado inhibir el SARS-CoV-210 y tiene una actividad superior frente a lopinavir/ritonavir en MERS-CoV.<sup>51</sup> En el modelo animal (ratón), el remdesivir también demostró potencial para el tratamiento de MERS-CoV.<sup>51</sup>

Este medicamento se ha utilizado con buenos resultados en el primer caso de SARS- CoV-2 en EEUU y actualmente se encuentra en ensayos clínicos en humanos.

Es un tratamiento experimental no autorizado ni disponible en Colombia. Se podría intentar su uso compasivo a través de la casa farmacéutica (Gilead) previa autorización por INVIMA

. Respecto al **interferon**, las recomendaciones emitidas por el centro nacional de investigaciones clínicas en salud infantil de la República China soportan el uso de Interferón  $\alpha$ 2b nebulizado.<sup>33</sup> Además, el documento técnico del manejo clínico de pacientes con 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 (Interferon  $\alpha$ 2b nebulizado o interferón  $\beta$ 1B).<sup>45</sup> Existen datos in-vitro del efecto anti SARS del interferón tipo I.<sup>48</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  $\alpha$  son inconcluyentes.<sup>52</sup> Además, un estudio clínico aleatorizado no soporta el uso de interferón  $\beta$ -1a en el manejo de síndrome de distress respiratorio agudo.<sup>53</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 pacientes pediátricos con esta patología.

En un ensayo clínico realizado en Francia en pocos pacientes con COVID-19, la adición de **azitromicina a hidroxiclороquina** fue significativamente más eficiente en la eliminación viral en comparación de la terapia estándar o la monoterapia con hidroxiclороquina.<sup>54</sup> Sin embargo, solo 6 pacientes recibieron esta combinación, 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. No debemos olvidar que los 2 medicamentos prolongan el QT y favorecen las arritmias ventriculares, lo que los coloca como un factor de riesgo en pacientes con alteraciones del ritmo cardíaco y sería conveniente la ayuda del ECG.

## REFERENCIAS

1. 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.
2. Zimmermann P, Curtis N, FRCPCH. 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.
3. [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. [https:// doi.org/10.1056/NEJMoa2001017](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017)
4. WHO. Coronavirus. 2020. <https://www.who.int/health-topics/coronavirus>. Accessed 20 Mar 2020.].
5. Chinese Center for Disease Control and Prevention. 585 environmental samples from the South China Seafood Market in Wuhan, Hubei Province, China. 2020.
6. [National Health Commission of People's Republic of China. Pneumonia diagnosis and treatment of 2019-nCoV infection from Chinese NHC and CDC 2020. 2020.
7. Doremalen N. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV. *N Engl J Med*. March 17, 2020

8. Huijun Chen, Juanjuan Guo, Chen Wang, Fan Luo, Xuechen Yu, Wei Zhang, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet* 2020; published online Feb 12.
9. Lu Q et al. Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologist need to know. *J Med Virol.* 2020;1–4.
10. Zhang H, Kang Z, Gong H, Xu D, Wang J, Li Z, et al. The digestive system is a potential route of 2019-nCov infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. *bioRxiv.* 2020.
11. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infectious Diseases of Poverty.* 2020; 9:29
12. Lu Q et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-Infected Pnuemonia. *N Engl J Med.* January 29, 2020
13. Wu Z, McGoogan J. Characteristic of and Important Lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China Summary of a report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. Published online February 24. 2020.
14. Rodriguez-Morales A et al. Going gloal- Travel an the 2019 novel coronavirus. Published 7 Frebruary 2020.
15. Holshue M et al, First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020; 382:929-36
16. Spiteri G et al. First cases of coronavirus diseases 2019 (COVID-19) in the WHO European Region, 24 January to 21 February 2020. *Euro Surveill.* 2020; 25(9)
17. Paterlini M. On the front lines of coronavirus: the Italian response to Covid-19. *BMJ* 2020;368:m 1065.
18. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? *The Lancet.* Published Online March 12, 2020.
19. Liu W et al. Detection of Covid-19 in Children in early January 2020 in Wuhan, China. Published Mar 12, 2020.
20. Zhou P, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020.
21. Wrapp D, Wang N, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020.
22. Fang F, et al. Facing the pandemic of 2019 novel coronavirus infections: the pediatric perspectives. *Chinese Journal of Pediatrics,* in press.
23. Fung S-Y, et al. A tug-of-war between severe acute respiratory sindrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses. *Emerging Microbes & Infections.* Published online: 14 Mar 2020.
24. Lu X, Zhang L, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med.* Published on March 18, 2020.

25. Sun D, et al. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. *World Journal of Pediatrics*. Published 2 March 2020.
26. Xia W, Shao J, et al. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: different points from adults. *Pediatric Pulmonology*. 2020; 1-6
27. Yang Y, Yang M, Shen C, et al. Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections. 2020.
28. Ai T, Yan Z, et al. Correlation CT and RT-PCR testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology*.2020
29. Wei M, Yuan J, Liu Y, Fu T, Yu X, Zhang ZJ. Novel Coronavirus Infection in Hospitalized Infants Under 1 Year of Age in China. *JAMA*. 2020.
30. 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.
31. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020.
32. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. *Pediatrics*. 2020.
33. Fang F, Luo XP. [Facing the pandemic of 2019 novel coronavirus infections: the pediatric perspectives]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2020;58(2):81-85.
33. Chen ZM, Fu JF, Shu Q, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr*. 2020.
34. 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.
35. Lopez-Medina E, Ardura MI, Siegel JD, Brock E, Sanchez PJ. 2009 influenza A in infants hospitalized at younger than 6 months. *J Pediatr*. 2012;160(4):626-631 e621.
37. Maestro-de-la-Calle G, Lopez-Medrano F, Sequeira-Lopes-da-Silva JT, Caro-Teller JM, Lizasoain-Hernandez M, Garrido R. Guía de tratamiento de adultos con enfermedad por Coronavirus (SARS-CoV-2) Hospital Universitario 12 de Octubre. 2020.
38. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269-271.
39. 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*. 2020;14(1):72-73.
40. multicenter collaboration group of Department of S, Technology of Guangdong P, Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus p. [Expert

consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020;43(3):185-188.

41. 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*. 2020.

42. P. Z, N. C. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2020.

43. Schrezenmeier E, Dorner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(3):155-166.

44. Liu J, Cao R, Xu M, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discovery*. 2020;6(1).

45. C. C-R, M G-H, M d-C, J.T R, F B, M N. Documento Tecnico, Gobierno de España, Ministerio de Sanidad. Manejo clinico de pacientes con enfermedad por el nuevo coronavirus COVID-19. 2020.

46. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004;59(3):252-256.

47. Chan KS, Lai ST, Chu CM, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J*. 2003;9(6):399-406.

48. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med*. 2006;3(9):e343.

49. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020.

50. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020.lications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(3):155-166.

51. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020;11(1):222.

52. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020;382(10):929-936.

53. Ranieri VM, Pettila V, Karvonen MK, 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.

54. P G, J.C La, P P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. 2020. *Intern Med*. 2020. Applications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(3):155-166.