

Santiago, Chile, 9 de Junio de 2020

RECOMENDACIONES FRENTE A LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2 (COVID-19) EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDADES ONCOLÓGICAS Y RECEPTORES DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Actualización Junio 2020

Programa PINDA, Chile

Documento originalmente elaborado por:

Dra. Lorena Tapia², Dr. Juan Pablo Torres¹, Dra. Carolina Ibáñez¹, Dra. Marcela Rabello¹, Dra. Paulina Coria¹, QF. Marlon Barraza¹, Dra. María Elena Santolaya¹

Documento modificado por:

Dra. Verónica Contardo^{2,10}, Dra. Lorena Tapia², Dra. Carolina Ibáñez¹, Dra. Verónica Soto³, Dra. Marcela Zubieta^{4,10}, Dra. Ana María Álvarez^{5,10}, Daniela Martínez^{6,10}, Dra. Natalia Conca¹, Dra. Valentina Gutiérrez^{7,10}, Dra. Karen Ducasse^{8,10}, Dra. Cecilia Poli⁹, Dra. María Elena Santolaya^{1,10}

¹Unidad de Infectología, Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna, Unidad de Farmacia clínica, Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna, Departamento de Pediatría, Campus Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, ²Unidad de Infectología, Hospital Dr. Roberto del Río, Departamento de Pediatría, Campus Norte, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, ³Unidad de Hematología, Hospital Dr. Roberto del Río. ⁴Hospital Dr. Exequiel González Cortés, ⁵Unidad de infectología Hospital San Juan de Dios, ⁶Unidad de infectología Hospital San Borja Arriarán, ⁷Unidad de Infectología Hospital Sótero del Río, ⁸Unidad de infectología Hospital Gustavo Fricke. ⁹Unidad de inmunología Hospital Dr. Roberto del Río. Comité Infectología Programa infantil de drogas antineoplásicas, PINDA¹⁰

Documento revisado en su versión original por:

Directora nacional grupo PINDA: Dra. Julia Palma

Equipo Trasplante de Precursores hematopoyéticos: Dra. Paula Catalán, Dr. Cristián Sotomayor

Equipo Farmacia clínica Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna. QF. Jorge Morales.

Equipo Infectología Hospital Dr. Exequiel González Cortés: Dr. Rodolfo Villena

1. Contexto y antecedentes de SARS-CoV-2

En diciembre de 2019 en Wuhan, Provincia de Hubei, China, se notificaron casos de neumonía grave en adultos visitantes o trabajadores del mercado local de pescados y mariscos. Tras el análisis de los casos y el descarte de otros agentes, se logró aislar un nuevo coronavirus el cual fue secuenciado y denominado SARS-CoV-2 en enero de 2020. Dos meses después, la OMS declara pandemia global dada la alta propagación del virus a nivel mundial. Para esta fecha, ya se habían identificado en Chile personas con COVID-19. El informe epidemiológico del 7 de Junio, fecha de la actualización de estas recomendaciones, confirma 134.150 casos en nuestro país con 1.637 personas fallecidas.

La infección por este virus causa una enfermedad aguda, principalmente respiratoria, denominada COVID-19 (coronavirus disease - 2019). Los coronavirus pertenecen a la familia *Coronaviridae* y corresponden a virus con genoma ARN de monohebra y polaridad positiva de aproximadamente 30 kb. Su estructura es de virus envuelto, con manto viral lipídico, donde se insertan glicoproteínas, como la proteína S (Spike). El nuevo SARS-CoV-2 pertenece al género beta coronavirus, al igual que SARS-CoV (responsable de la epidemia de SARS en Asia durante los años 2002-2003) con cuyo genoma tiene aproximadamente 70% de homología. Es importante mencionar que SARS-CoV-2 es un virus diferente a los coronavirus responsables de cuadros respiratorios altos (HCoV-O43; HCoV-HKU1; HCoV-229E y HCoV-NL63) y a MERS-CoV.

En cuanto al ciclo replicativo, la adsorción de SARS-CoV-2 se inicia tras la unión de la proteína S viral a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2) presente en el epitelio respiratorio, en especial en tracto respiratorio bajo. La posibilidad de unión a otros receptores de la vía aérea superior no es descartable. El ciclo replicativo se traduce en lisis celular y una tormenta inflamatoria que determina la evolución y gravedad de COVID-19.

2. Transmisión y características clínicas de COVID-19

La transmisión principal es persona a persona, a través de contacto directo por gotitas (hasta 1 metro de distancia), por fomites y posiblemente por transmisión fecal oral. Además, tiene capacidad de generar aerosoles en procedimientos invasivos como intubación endotraqueal, aspiración de secreciones y toma de exámenes respiratorios. Experimentalmente se ha descrito una persistencia prolongada del virus en aerosoles (hasta 3 horas) y en superficies (cobre: 8 horas; cartón: 24 horas; acero: 24-48 horas; plástico: 72 horas).

En pacientes inmunocompetentes, el período de incubación es en promedio de 5 a 6 días (1-15 días), lo que se ha extrapolado a pacientes inmunocomprometidos. El cuadro clínico es de intensidad variable, desde cuadros respiratorios leves o moderados a síndrome de distrés respiratorio agudo, shock séptico, miocarditis y falla multiorgánica. Los casos graves se concentran en adultos mayores, en especial aquellos con comorbilidades (obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular). Dentro de los pacientes infectados que consultan y tienen un diagnóstico microbiológico confirmado, los menores de 19 años representan un 2%. Los reportes en niños describen habitualmente casos asintomáticos y leves, con tos, fiebre, odinofagia, rinorrea, dolor abdominal y diarrea. Los

casos de enfermedad moderada presentan neumonía con imágenes pulmonares con un patrón característico. Los casos graves y críticos, con requerimiento de ventilación mecánica (VM), han sido excepcionales en pediatría y se asocian a pacientes con comorbilidad o a niños menores de 1 año. Los datos actuales sugieren que del total de infectados, el 18% de los adultos y el 6% de los niños tendrían una evolución grave o crítica. Múltiples publicaciones recientes han descrito cuadros clínicos de hiper-inflamación y vasculitis en niños, que se manifiestan en concordancia o posterior a la infección por SARS-CoV-2. Estos cuadros se han denominado **Síndrome de inflamación multisistémica pediátrica (PIMS)** y **Enfermedad de Kawasaki post-COVID-19**, y dentro de sus manifestaciones se encuentran: compromiso hemodinámico, shock mixto, compromiso gastrointestinal y/o respiratorio, compromiso miocárdico con o sin alteraciones del ritmo cardíaco, falla renal y compromiso neurológico. Ante la sospecha de PIMS o Enfermedad de Kawasaki con PCR COVID-19 negativa, se sugiere complementar el estudio diagnóstico con serología SARS-CoV-2 (Toubiana J, Viner RM, Riphagen S 2020).

Con respecto al período de transmisión, en inmunocompetentes con cuadros leves, se ha descrito que se extiende desde 1 a 2 días previos al inicio de los síntomas hasta 8 a 14 días posterior al comienzo de estos. En pacientes con COVID-19 de evolución grave o crítica, se ha detectado un período de excreción viral más prolongado, hasta 30 días posterior al inicio de los síntomas. No existen datos que hayan determinado el periodo de excreción en niños inmunocomprometidos.

Referencias

1. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, et al: Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. [Internet]. *BMJ* 369:m2094, 2020 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32493739>
2. Viner RM, Whittaker E: Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic [Internet]. *Lancet* 6736:19–20, 2020 Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31129-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31129-6)
3. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, et al: Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic [Internet]. *Lancet* 6736:2019–2020, 2020 Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1)

3. Virus respiratorios en pacientes oncológicos

En los últimos años, se ha descrito la frecuencia de las infecciones respiratorias virales en niños con cáncer, alcanzando una detección de hasta 46% en episodios de neutropenia febril (NF). La evolución clínica de estos pacientes es favorable, con un bajo porcentaje de ingreso a unidades de paciente crítico (UPC) y prácticamente sin mortalidad asociada. Además, en un estudio clínico aleatorizado realizado en más de 900 episodios de NF, se demostró que es eficaz y seguro suspender el tratamiento antimicrobiano en niños con detección de algún virus respiratorio, sin detección de infección bacteriana y con una evolución clínica favorable. En receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH), la infección aguda por virus respiratorios es una de las causas más frecuentes de episodios febriles. Dentro de ellos, los coronavirus (HCoV-O43; HCoV-HKU1; HCoV-229E y HCoV-NL63) son la

segunda causa más frecuente de infección, después de rinovirus. La presentación clínica más habitual es una infección respiratoria baja, con traducción en las imágenes (radiografía de tórax o tomografía axial computada (TAC) de tórax) asociada a requerimientos de oxígeno.

Existe escasa información sobre infección por SARS-CoV-2 en población pediátrica oncológica. Se ha observado un espectro clínico variable, que va desde una infección asintomática u oligosintomática, a formas graves con insuficiencia respiratoria que requieren de soporte vital en unidades de cuidados intensivos. Una pequeña serie de Nueva York mostró que solo 1 de 20 niños oncológicos infectados, requirió hospitalización en cuidados no intensivos (Boulad 2020). Sin embargo, una serie francesa que incluyó pacientes oncológicos y trasplantados reportó que 5 de 33 niños confirmados con COVID-19 presentaron falla respiratoria grave, 2 de los 5 niños habían recibido trasplante de progenitores hematopoyéticos. Al momento del reporte ninguno de ellos había fallecido (André, 2020). Reino Unido monitorea a todos los centros de oncología pediátrica dentro del país. El 13 de Mayo de 2020 reportó en 46 niños con cáncer un test positivo para SARS-CoV-2, correspondientes al 3% de los testeados. De estos, 15% se encontraban asintomáticos, 74% presentaban síntomas de enfermedad leve, 4% presentaban síntomas moderados, pero no requerían tratamiento específico, 2% requerían sólo oxígeno y 4% manejo en unidades de cuidados intensivos (Children's Cancer and Leukaemia Group 2020).

Distintos grupos han propuesto categorizar la inmunosupresión de los pacientes oncológicos, de manera de, frente a una infección respiratoria aguda, reconocer el grupo con mayor riesgo de evolucionar a infección grave o crítica. En este contexto, proponemos categorizar los pacientes según la inmunodeficiencia de linfocitos T (Tabla 1).

Tabla 1. Nivel de inmunodeficiencia de linfocitos T

Profunda	Inmunodeficiencia combinada severa, TPH (<100 días o recuento absoluto de linfocitos (RAL) <100/mm ³ , o enfermedad de injerto contra hospedero (EICH) III o IV), LLA en inducción, en recaída o refractaria con RAL <100/mm ³ ; aplasia medular con RAL <100/mm ³ , terapia reciente anti células T específica (ej: ATG [<90 días], alentuzumab [<6 meses]; infección por VIH con CD4 <100/mm ³ .
Moderada	LLA en inducción, consolidación o reinducción con RAL 100-300/mm ³ ; otra patología oncológica con RAL <100/mm ³ ; pacientes con otra terapia inmunosupresora en altas dosis (discutir con infectólogo); usuarios de corticosteroides sistémicos por más de 14 días.
Leve	Todos los demás pacientes hemato/oncológicos y receptores de TPH no incluidos en las categorías anteriores

Referencias

1 Boulad F, Kamboj M, Bouvier N, et al. COVID-19 in Children With Cancer in New York City. JAMA Oncol. 2020 May 13:e202028.

2 André N, Rouger-Gaudichon J, Brethon B, et al. COVID-19 in pediatric oncology from French pediatric oncology and hematology centers: High risk of severe forms?. Pediatr Blood Cancer. 2020;67:e28392.

3 Children's Cancer and Leukaemia Group. The UK Paediatric Oncology Coronavirus Cancer Monitoring Project. Disponible en <https://www.cclg.org.uk/coronavirus-data> (revisado el 01. 06. 2020).

4. Criterios de hospitalización

Se recomienda hospitalizar a paciente con o sin neutropenia, que presentan sospecha o confirmación de infección por SARS-CoV-2 sintomática.

La hospitalización se realizará en sala específica de pacientes con sospecha de COVID-19, previamente identificada, siguiendo estrictamente las recomendaciones de flujo de pacientes en cada centro hospitalario, evitando el ingreso de niños con sintomatología respiratoria a Unidades de Oncología y de TPH.

La hospitalización se realizará en sala de aislamiento estándar o en sala de aislamiento de UPC, de acuerdo a los signos clínicos de gravedad del paciente. Si está disponible, preferir sala de aislamiento con presión negativa

Criterios de hospitalización en sala de aislamiento estándar: Se hospitalizarán en sala de aislamiento estándar los niños con infección respiratoria leve y moderada, que cumplan los siguientes criterios: Tos, dificultad respiratoria con taquipnea, sin signos de gravedad clínica o neumonía severa, con saturación $\geq 92\%$ con oxígeno ambiental. Se describen los rangos de frecuencia respiratoria según edad pediátrica en la Tabla 3

Tabla 3. Frecuencia respiratoria según edad en niños hasta los 18 años de edad

Edad	Frecuencia respiratoria			
	Normal (por minuto)	Leve 1	Moderada 2	Severa 3
Menor de 3 meses	30-56	57-62	63-76	≥ 77
3 meses - 5 meses	28-52	53-58	59-71	≥ 72
6 mes - 8 meses	26-49	50-54	55-67	≥ 68
9 mes - 11 meses	24-46	47-51	52-63	≥ 64
12 mes - 17 meses	23-43	44-48	49-60	≥ 61
18 mes - 23 meses	21-40	41-45	46-57	≥ 58
2 años	20-37	38-42	43-54	≥ 55
3 años	19-35	36-40	41-52	≥ 53
4 años - 5 años	18-33	34-37	38-50	≥ 51
6 años - 7 años	17-31	32-35	36-46	≥ 47
8 años - 11 años	16-28	29-31	32-41	≥ 42
12 años - 14 años	15-25	26-28	29-35	≥ 36
15 años - 18 años	14-23	24-26	27-32	≥ 32

Criterios de hospitalización en UPC: Los criterios de hospitalización o traslado a UPC deben ser previamente establecidos en cada centro hospitalario. En general, se hospitalizarán en sala de aislamiento de UPC los niños con infección respiratoria grave, que cumplan los siguientes criterios: Tos o dificultad respiratoria y al menos uno de los siguientes signos clínicos y hallazgos de laboratorio: Cianosis central o saturación <92%, dificultad respiratoria severa: quejido, aleteo nasal, tiraje supraesternal, retracción torácica severa o disociación tóraco-abdominal, incapacidad o dificultad para alimentarse, disminución del estado de conciencia, letargo o pérdida de conocimiento o convulsiones, gasometría arterial: PaO₂ < 60 mmHg, PaCO₂ > 50 mmHg, taquipnea severa. Se describen los rangos de frecuencia cardíaca según edad pediátrica en la Tabla 4

Tabla 4: Frecuencia cardíaca según edad, en niños hasta los 18 años.

Edad	Frecuencia cardíaca			
	Normal (por minuto)	Leve 1	Moderada 2	Severa 3
Menor de 3 meses	119-164	165-171	172-186	≥ 187
3 meses - 5 meses	114-159	160-167	168-182	≥ 183
6 mes - 8 meses	110-156	157-163	164-178	≥ 179
9 mes - 11 meses	107-153	154-160	161-176	≥ 177
12 mes - 17 meses	103-149	150-157	158-173	≥ 174
18 mes - 23 meses	98-146	147-154	155-170	≥ 171
2 años	93-142	143-150	151-167	≥ 168
3 años	88-138	139-146	147-164	≥ 165
4 años - 5 años	83-134	135-142	143-161	≥ 162
6 años - 7 años	77-128	129-137	138-155	≥ 156
8 años - 11 años	72-120	121-129	130-147	≥ 148
12 años - 14 años	66-112	113-121	122-138	≥ 139
15 años - 18 años	62-107	108-115	116-132	≥ 133

El diagnóstico de infección respiratoria grave es clínico, independiente de las imágenes radiológicas, las que pueden ayudar en el hallazgo de complicaciones como atelectasias, derrame u otras.

Se sugiere además estar atento a otras manifestaciones asociadas a cuadros graves como: Trastornos de la coagulación (tiempo prolongado de protrombina y elevación de dímero-D), daño miocárdico (aumento de enzimas cardíacas, cambios de ST-T en el electrocardiograma, cardiomegalia e insuficiencia cardíaca), disfunción gastrointestinal, elevación de enzimas hepáticas y rabdomiolisis, síndrome de distress respiratorio del adulto, sepsis, shock séptico, síndrome hemafagocítico y síndrome de activación macrofágica. En caso de sospecha de PIMS o Enfermedad de Kawasaki se sugiere completar estudio de hiper-inflamación, incluyendo proteína C reactiva, ferritina, dímero D, fibrinógeno, troponinas, LDH, albúmina, triglicéridos. En caso de disponibilidad se sugiere adicionar la medición de Interleuquina 6 (IL-6). La determinación seriada de estos parámetros puede ser necesaria en pacientes que evolucionan con persistencia de fiebre y compromiso multisistémico, de manera de orientar las posibles intervenciones terapéuticas.

5. Diagnóstico

El diagnóstico etiológico se basa en la detección del material genético de SARS-CoV-2 mediante reacción de polimerasa en cadena (RPC) con transcripción reversa en tiempo real. El examen se realiza en muestras respiratorias: hisopado nasofaríngeo, secreción traqueal o lavado bronquioalveolar. En niños inmunocomprometidos no se recomienda la realización de exámenes serológicos para la detección inicial de SARS-CoV-2.

Se recomienda realizar búsqueda de SARS-CoV-2 a través de RPC desde muestra respiratoria en las siguientes situaciones clínicas:

- **Todo paciente oncológico en tratamiento quimioterápico que presente síntomas respiratorios** (tos, con o sin fiebre). Se estudiará al mismo tiempo infección por otros virus respiratorios mediante panel molecular, de acuerdo a la epidemiología.
- **Ante casos clínicos o epidemiológicamente sospechosos en los que se obtenga una primera RPC negativa** junto con haber descartado infección por otros virus, situación en la que se sugiere repetir el examen de RPC a las 48-72 horas para SARS-CoV-2.
- **En pacientes asintomáticos con antecedente de contacto con un caso confirmado de COVID-19.** En este caso se recomienda realizar una muestra de RPC nasofaríngea, para descartar o confirmar contagio.
- Previo al ingreso a las unidades de pacientes oncológicos hospitalizados.

Al igual que en otras infecciones respiratorias en estos pacientes se recomienda el estudio con imágenes. En niños inmunocomprometidos, la TAC de tórax ha demostrado una mejor sensibilidad en el diagnóstico de infecciones pulmonares, por sobre la radiografía de tórax. En relación a COVID-19, en una serie de 171 niños, el 65% de ellos presentó neumonía y en una serie de 20 pacientes pediátricos, el 80% de ellos presentó alteraciones al TAC de tórax (en el 50% de los casos con imágenes bilaterales). Los hallazgos más frecuentemente encontrados fueron: imagen en vidrio esmerilado (60%) y consolidación con signo de halo (50%). Considerando el exceso de radiación al que están sometidos estos pacientes, se recomienda el estudio con TAC de tórax en niños que estén cursando una infección moderada o grave. El estudio de imágenes no debe retrasar el diagnóstico etiológico ni el inicio del tratamiento específico en casos que lo requieran.

6. Consideraciones sobre la quimioterapia en pacientes oncológicos y sobre terapia inmunosupresora en pacientes receptores de TPH con COVID-19 serán desarrolladas en documentos aparte, elaborados por el equipo de Oncología y trasplante del grupo PINDA.

7. Tratamiento

Hasta la revisión de estas guías, no existe un tratamiento farmacológico antiviral específico aprobado y disponible para SARS-CoV-2. Ante la necesidad del manejo de los pacientes graves, se han analizado un conjunto de moléculas, utilizadas bajo esquemas de uso compasivo o bajo protocolos de estudios clínicos. Los resultados hasta ahora no permiten recomendar un esquema específico para la totalidad de los pacientes. El pilar fundamental del tratamiento del paciente que presenta un COVID-19 grave es el soporte vital avanzado. Continúa existiendo la recomendación de un manejo terapéutico caso a caso, considerando el tiempo de evolución de la infección, los factores de riesgo asociados y la gravedad de la enfermedad, incluyendo parámetros tanto respiratorios, como de afección de otros órganos y el estado de inflamación asociado. Se sugiere una discusión multidisciplinaria de los casos, incluyendo a los médicos tratantes, hemato oncólogos, infectólogos, inmunólogos e intensivistas.

a. Tratamiento antiviral:

i) Hidroxicloroquina:

El uso de hidroxicloroquina en pacientes con COVID-19 se encuentra en cuestionamiento en estos momentos, debido a resultados obtenidos en un estudio multinacional, donde se analizaron más de 95.000 pacientes. En dicho estudio, no se detectó beneficio en el uso del medicamento y se reportaron mayores efectos adversos en aquellos pacientes tratados (*Mehra M 2020*). Se requieren nuevos estudios clínicos en pacientes pediátricos para definir su utilidad en este grupo.

1. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, et al: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. [Internet]. *Lancet* (London, England) 6736:1–10, 2020. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32450107>. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6).

ii) Plasma de convaleciente:

La terapia con plasma de convaleciente (PC) se ha aplicado en prevención y tratamiento de varias enfermedades infecciosas (*Duan K 2020*), específicamente en infecciones virales conocidas, donde ha mostrado buenos resultados de acuerdo a lo reportado durante las epidemias de SARS-CoV-1, MERS-CoV, Influenza AH1N1, Ébola, entre otras (*Mair-Jenkins J 2015, Cheng Y 2005, Hung I 2009*), mejorando de esta manera la evolución clínica, con disminución de carga viral y de mortalidad. Además, estos datos históricos han demostrado la seguridad en su uso (*Bethany L 2020*). Por consiguiente se plantea que pudiera ser beneficioso en pacientes infectados con SARS-CoV-2 (*Shen C 2020*). No obstante, estos estudios de infecciones virales respiratorias graves no proporcionan evidencia que sustente su uso en COVID-19 (*Devasenapathy N 2020*).

Los posibles mecanismos de acción del PC y su repercusión en la patogénesis de COVID-19, incluyen la neutralización directa del virus, el control de un sistema inmunitario hiperactivo (tormenta de citoquinas, relación Th1/Th17 y activación del complemento) e

inmunomodulación de un estado hipercoagulable (*Rojas M 2020*). El PC representa una fuente de anticuerpos de origen humano que podría contribuir a suprimir la viremia a mayor velocidad y de ese modo prevenir el desarrollo de complicaciones graves y letales acortando el período de gravedad si se instaura de forma precoz. Esto se debe probablemente a que el *peak* de viremia se alcanza durante la primera semana de infección y la respuesta inmune primaria se obtiene posteriormente, dentro de los primeros 14 días (*Gazitúa 2020*). Por lo tanto, el PC podría ser más prometedor cuando se usa como profilaxis o cuando se administra precozmente dentro de los 7-14 días después del inicio de los síntomas (*Bethany L 2020*).

De la literatura publicada a la fecha, destaca la comunicación preliminar publicada en JAMA (n = 5, 36-65 años) que utilizó PC en pacientes críticos graves, observando cese de la fiebre al tercer día y reducción del índice de gravedad *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) en 4 de 5 pacientes. Se observó también negativización de la carga viral y resolución del SDRA, logrando estabilización clínica en todos los pacientes, además de confirmar el aumento de títulos de anticuerpos neutralizantes en plasma (*Shen C 2020*). Destaca además la experiencia de un grupo China (n=10, 34-78 años) dónde posterior al uso de PC en pacientes con cuadros graves, se observó aumento de títulos de anticuerpos neutralizantes, mejoría significativa de los síntomas clínicos y negativización de la carga viral en 7/10 pacientes, todos con viremia previa. En estas experiencias no se describen reacciones adversas ni mortalidad (*Duan K 2020*). Otras 3 pequeñas series de casos en China, muestran que pacientes graves que recibieron PC presentaron mejoría de su oxigenación, de la inflamación y disminución de la carga viral (*Bethany L 2020, Rajendran K 2020*). Shen describió que los títulos de IgG e IgM de los pacientes tratados aumentaron significativamente después de la administración de PC (*Shen C 2020*). Existen varios ensayos clínicos en curso sin resultados preliminares a la fecha (*Evan M 2020, Piechotta V 2020*).

Cabe destacar que actualmente la *Food and Drug Administration* (FDA) acaba de levantar las restricciones habituales para poder utilizar este tratamiento con PC en pacientes con COVID-19 de forma precoz, mientras se desarrollan ensayos randomizados.

En cuanto a los riesgos descritos se señalan:

- Potenciación de la infección mediada por anticuerpos: riesgo teórico, en la cual la presencia de anticuerpos no neutralizantes podría facilitar el ingreso del virus a células del sistema inmunológico. Sólo existen datos *in vitro* en SARS y MERS y no se han publicado datos para COVID-19. Este riesgo se estima muy bajo considerando la presencia de anticuerpos neutralizantes.

- Modificación de la respuesta inmune: riesgo teórico atribuido al paso de citoquinas moduladoras de la respuesta inmune del receptor, contra SARS-CoV2.

- Reacciones alérgicas y anafilaxia: riesgo real estimado entre <1% hasta 3%, siendo la mayor parte de ellas de carácter leve y transitorio.

- Efecto trombotico relacionado a la transfusión de mediadores de trombosis.

Dado que los riesgos de infección por COVID-19 son mayores y que el PC parece ser una terapia segura y potencialmente efectiva para su tratamiento, sugerimos que su uso se evalúe caso a caso, considerando el tiempo de evolución de la enfermedad, los factores de riesgo del paciente, la respuesta inflamatoria y la gravedad del caso.

La evidencia sustancial de beneficio observada previamente en infecciones virales graves, ofrece un precedente para tal enfoque. Sin embargo, es de vital importancia realizar ensayos clínicos controlados para confirmar la eficacia (Evan M 2020). Sin contar con esa evidencia, no es posible determinar el verdadero efecto clínico de esta intervención (Roback J 2020).

- 1.- Mair-Jenkins J et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 211, Issue 1, 1 January 2015, Pages 80–90, <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu396>
- 2.- Cheng Y et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2005) 24:44–46
- 3.- Hung I et al. Convalescent Plasma Treatment Reduced Mortality in Patients With Severe Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 Virus Infection. *Clinical Infectious Diseases* 2011;52(4):447–456
- 4.- Protocolo FALP 001-2020/FALP/Gazitúa, V3.1 07 de Mayo de 2020.
- 5.- Duan K et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Apr 6. pii: 202004168. doi: 10.1073/pnas.2004168117
- 6.- Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA*. Published online March 27, 2020
- 7.- Bethany L. Brown, Jeffrey McCullough. Treatment for emerging viruses: Convalescent plasma and COVID-19 <https://doi.org/10.1016/j.transci.2020.102790>
- 8.- Roback J, Guarner J. Convalescent Plasma to Treat COVID-19: Possibilities and Challenges. *JAMA* April 28, 2020 Volume 323, Number 16
- 9.- Rojas M, et al. Autoimmunity Review, <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102554>
- 10.- Rajendran K, et al. Convalescent plasma transfusion for the treatment of COVID-19: Systematic review ORCID iD: 0000-0003-3938-3347
- 11.- Evan M. Bloch et al, Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19 *J clin invest* 2020
- 12.- Devasenapathy N, et al. Efficacy and safety of convalescent plasma for severe COVID-19 based on evidence in other severe respiratory viral infections: a systematic review and meta-analysis, *CMAJ* 2020. doi: 10.1503/cmaj.200642; early-released May 22, 2020
- 13.- Piechotta V, Li K, Doree C, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a rapid review. ^[L]_{SEP} *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 5. Art. No.: CD013600. DOI: 10.1002/14651858.CD013600.

iii) Remdesivir (GS-5734)

Remdesivir es un antiviral de tipo análogo de nucleótido, descrito para la infección por virus ébola (Warren TK 2016). Ha demostrado tener efectividad *in vitro*, *in vivo* y en modelo animal en SARS-CoV y MERS-CoV (Agostini ML 2018, De Wit E 2020, Gordon CJ 2020). Por estos motivos, es un fármaco que ha sido estudiado en el manejo de SARS-CoV-2 (Wang M 2020,

Cao Y 2020). Su mecanismo de acción se basa en el término de la cadena de RNA que se produce por la RNA polimerasa dependiente del RNA viral (RdRp).

Su uso en EE. UU fue autorizado por la FDA a inicios de mayo de 2020. Esto tras los resultados preliminares de un estudio en Fase 3, donde se demostró una recuperación más rápida en pacientes adultos con COVID-19 grave. Pacientes tratados, con esquema de Remdesivir por 10 días, demoraron 11 días en recuperarse, versus 15 días en aquellos que recibieron placebo (Beigel JH 2020). No se demostró diferencia significativa en la mortalidad. En cuanto a la duración de tratamiento, resultados similares se han descrito con 5 o 10 días de tratamiento (Goldman JD 2020). Se han reportado efectos adversos como náuseas, diarrea y elevación de enzimas hepáticas.

Distintos estudios clínicos se encuentran en curso, incluyendo su uso en pacientes pediátricos y oncológicos. A la fecha de esta recomendación, no se dispone de este antiviral en América Latina, salvo en estudios clínicos o uso compasivo.

1. Warren TK, Jordan R, Lo MK, et al: Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature* 531:381–385, 2016
2. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, et al: Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *MBio* 9:1–15, 2018
3. De Wit E, Feldmann F, Cronin J, et al: Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *PNAS* 117:6771–6776, 2020
4. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Feng JY, et al: The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Biol Chem* 295:4773–4779, 2020
5. Wang M, Cao R, Zhang L, et al: Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 30:269–271, 2020
6. Cao Y, Deng Q, Dai S: Remdesivir for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 causing COVID-19: An evaluation of the evidence. *Travel Med Infect Dis* , 2020
7. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al: Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. [Internet]. *N Engl J Med* 1–12, 2020
8. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al: Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. [Internet]. *N Engl J Med* , 2020

b. Tratamiento antiinflamatorio:

i) Corticoides:

El uso de corticoides como terapia en pacientes con COVID-19 es aún controversial. No existen estudios en población pediátrica y la mayor parte de los estudios en adultos son de carácter retrospectivo. Hasta el momento, OMS, CDC, NIH e IDSA no recomiendan el uso rutinario de corticoides en pacientes con COVID-19 ya que no existe un beneficio claro.

Recientemente un estudio prospectivo que incluyó 213 pacientes adultos que cursaban con COVID-19 moderada a grave, comparó manejo estándar (hidroxicloroquina + antivirales) con dosis bajas de metilprednisolona (0,5-1mg/kg/día) durante la primera semana del inicio de los síntomas. El grupo que utilizó corticoides mostró una menor mortalidad (26% vs 13%, $p = 0,02$), menor necesidad de VM invasiva (36,6% vs 21,7%, $p=0,02$) y menor porcentaje de ingreso a UPC (44% vs 27%, $p = 0,017$) (Raef F 2020). Otro estudio que evaluó distintos factores de riesgo asociados al desarrollo de SDRA y muerte por COVID-19, los pacientes que utilizaron metilprednisolona presentaron menor mortalidad respecto al manejo estándar (46% vs 61,8%) (Wu 2020). Un estudio llevado a cabo en China que incluyó 43 pacientes con neumonía severa por COVID-19, mostró que el uso de Metilprednisolona 1-2 mg/kg/d se asoció a menos días de oxigenoterapia (8 v/s 14 $p < 0,001$), menos días en UCI (8 v/s 15) y de hospitalización total (14 vs 22) y menor necesidad de soporte ventilatorio (11,5% vs 35%, $p = 0,005$), sin diferencia significativa en mortalidad. Por el contrario, otros estudios retrospectivos que utilizaron dosis mayores de corticoides no mostraron significancia estadística (Lu X 2019).

Respecto al efecto de los corticoides sobre la excreción viral, existen dos estudios de cohorte que muestran que los pacientes que utilizaron corticoides demoraron más en negativizar el RNA viral en muestras nasofaríngeas (Xu K 2020, Yan D).

En conclusión, dado la falta de estudios de calidad respecto al uso de corticoides en pacientes con COVID-19, sugerimos evitar su uso rutinario. Sin embargo, recomendamos evaluar caso a caso en pacientes con neumonía grave por Sars CoV- 2 y SDRA, en dosis bajas de metilprednisolona (0,5-1 mg/kg/d) y por un período no mayor a 7 días. Además puede considerarse su uso en caso de shock séptico, encefalitis, síndrome hemofagocítico y broncoespasmo, según las guías nacionales e internacionales (Scheu C, Chen 2020).

1.- Fadel Raef, et al. Early Short Course Corticosteroids in Hospitalized Patients with COVID-19 Clin Infect Dis. 2020 May 19;ciaa601. doi: 10.1093/cid/ciaa601.

2.- 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. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994 doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994

3.- Lu X, Chen T, Wang D, et al. Adjuvant corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19. Crit Care 2020 May 19;24(1):241. doi: 10.1186/s13054-020-02964-w.

4.- Xu K et al. Factors associated with prolonged viral RNA shedding in patients with COVID-19. Clin Infect Dis. 2020 Apr 9;ciaa351. doi: 10.1093/cid/ciaa351.

5.- Yan D et al. Factors associated with prolonged viral shedding and impact of Lopinavir/Ritonavir treatment in patients with SARS-CoV-2 infection. 6

6.- Scheu C, Diettes A, Wegner A, et al. Guía de recomendaciones de manejo de pacientes pediátricos cursando neumonía grave/SDRA por SARS CoV-2. SOCHIPE/ CIP.

7.- Chen ZM, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. World J Pediatr. 2020. PMID: 32026148

ii) Inmunoglobulina intravenosa

La inmunoglobulina intravenosa (IGIV) no específica, contiene un pool de anticuerpos frente a diferentes enfermedades. Actualmente se encuentra en uso en pacientes con déficit de anticuerpos y como inmunomodulador de enfermedades de causa criptogénica y enfermedades autoinmunes. Se ha usado además en el tratamiento de pacientes graves con infecciones virales por virus varicela, parvovirus B19 y citomegalovirus.

Lo paneles de expertos nacionales e internacionales no recomiendan el uso de IGIV para el manejo de COVID-19, excepto en el contexto de estudios clínicos o cuando es necesario para el tratamiento de una complicación asociada durante el curso de la enfermedad. Esto debido a que no hay estudios que muestren mejoría en relación a su uso y los escasos estudios tienen resultados controversiales (ZG. Zhou 2020).

La racionalidad de esta recomendación es que la IGIV disponible con alta probabilidad tendrá niveles muy bajos de IG específica frente a SARS-CoV-2, considerando el pequeño porcentaje de la población en distintos países que se ha infectado con este virus. (NIH, SOCHIMI 2020).

Mención especial requiere la aparición en Bérgamo (Italia) y en Reino Unido de un número hasta 30 veces mayor que el habitual de casos de enfermedad tipo Kawasaki (EK), relacionados temporalmente a un brote de COVID-19. En ellos destaca una media de edad superior a la clásica conocida para EK, con la mayoría de los pacientes sobre los 5 años de edad, con shock asociado y disfunción miocárdica. Estos pacientes han sido tratado con IGIV en dosis inmunomoduladoras (2 gramos/kilo) de acuerdo a las recomendaciones internacionales y de la AHA. Más de la mitad de los casos han sido refractarios, requiriendo asociación de corticoides (Verdoni L, Jones V 2020)

Diferentes grupos internacionales se encuentran intentando dilucidar la fisiopatología de esta complicación reciente y la terapia más adecuada para ella.

Por lo tanto se recomienda no utilizar IGIV de rutina, pero considerar su uso cuando el paciente presente enfermedad tipo Kawasaki post COVID-19, ya sea solo o asociado a glucocorticoides u otros inmunomoduladores.

1.- ZG. Zhou, S.-M. Xie, J. Zhang, F. Zheng, D.-X. Jiang, K.-Y. Li, et al., Short-term moderate-dose corticosteroid plus immunoglobulin effectively reverses COVID-19 patients who have failed low-dose therapy. 2020.

2.- National Institutes of Health. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed may jun2, 2020

- 3.- SOCHIMI. Recomendaciones para el uso de terapias contra COVID-19 división de farmacia clínica sociedad chilena de medicina intensiva 20 de marzo 2020
- 4.- Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *The Lancet*, mayo 13, 2020.
- 5.- Jones V, Mills M, Suarez D, et al. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. *HOSPITAL PEDIATRICS* Volume 10, Issue 6, June 2020

iii) Tocilizumab

Se reconoce que la infección grave por SARS-CoV-2 está asociada con una tormenta de citoquinas y una inflamación pulmonar secundaria a una respuesta inmune desregulada del hospedero (*Felstentein 2020*). Se considera que IL-6 desempeña un papel central en el estado inflamatorio sistémico de pacientes con COVID-19 grave (*Zhang 2020*).

Tocilizumab (TCZ) es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que tiene un efecto antagonista sobre el receptor de IL-6 y figura como una opción de tratamiento para casos graves o críticos de COVID-19 con evidencia clínica de tormenta de citoquinas.

Si bien las series de casos publicadas hasta ahora (*Xu, Lou, Roumier 2020*) han obtenido resultados alentadores, estos no respaldan una evidencia científica sólida, dada la ausencia de un grupo comparativo, limitación importante para la interpretación de los resultados. Es necesario evaluar su uso en estudios clínicos randomizados, en pacientes en que la clínica y el laboratorio demuestren que están cursando con un síndrome de liberación de citoquinas.

Actualmente, hay 5 ensayos clínicos controlados en curso, además de otros 3 ensayos clínicos controlados que no han empezado el reclutamiento, 14 ensayos sin grupo control y 3 estudios observacionales, que están evaluando la eficacia de tocilizumab en el tratamiento de pacientes con COVID-19. Los resultados de estos ensayos clínicos nos brindarán información para discernir con certeza si tocilizumab es o no eficaz y seguro en el tratamiento de pacientes con COVID-19.

Se recomienda considerar el uso de tocilizumab en pacientes con síndrome de hiperinflamación y/o síndrome de liberación de citoquinas en pacientes con COVID-19 grave. Para decidir su uso es importante tomar en consideración el tiempo de evolución de la enfermedad, el estado clínico del paciente y los parámetros de laboratorio que sugieran inflamación (*Vardhana et al, 2020*). En la primera etapa de la infección en que existe una replicación viral activa la inmunomodulación pudiese ser deletérea, se estima que existe una ventana terapéutica para uso de terapias inmunoregulatoras entre los días 7 y 15 de evolución de la enfermedad. En esta etapa puede considerarse el uso de corticoides o terapias anti citoquinas tales como el Tocilizumab. No existen puntos de corte específicos para los parámetros inflamatorios que guíen el uso de corticoides o tocilizumab por lo que se recomienda el control seriado de parámetros inflamatorios que permitan detectar una tormenta de citoquinas asociada a deterioro clínico. Cuando sea posible, esta decisión debe ser tomada en forma multidisciplinaria con participación del médico tratante, infectólogo, inmunólogo, reumatólogo y oncólogo según corresponda a cada caso.

Considerar uso de Tocilizumab en pacientes con evidencia de COVID-19 grave:

- a) Al menos dos de los siguientes criterios clínicos/imágenes:
1. Insuficiencia respiratoria progresiva
 2. Imágenes pulmonares seriadas con progresión evidente de infiltrados, sin evidencia de condensación que sugiera sobreinfección bacteriana
 3. Fiebre persistente
- b) Al menos dos de los siguientes parámetros de laboratorio:
1. PCR elevada mayor a 50 mg/L o duplicación del valor en 24-48 horas
 2. Alza mayor al 30% de la ferritina en 48 horas o valor aislado sobre 2000
 3. IL6 elevada mas de 3 veces el valor normal (No existe valor de corte preciso)
 4. Deterioro mayor al 50% en gradiente alveolo arterial

Se pueden asociar también alteraciones de laboratorio tales como linfopenia, trombocitopenia, elevación del dímero D y de la LDH.

Criterios de exclusión para uso de Tocilizumab:

1. Infección bacteriana o fúngica no controlada.
2. Antecedente de diverticulitis o perforación intestinal.
3. Recuento absoluto de neutrófilos menor a 1000/mm³ o plaquetas menor a 50.000/mm³
4. Alergia conocida al medicamento
5. Transaminasas elevadas más de 10 veces el valor normal
6. Tuberculosis activa

Dosis: Paciente < 30 kilos: **12 mg/Kg/dosis y en paciente > 30 kilos: 8 mg/Kg/dosis. Dosis máxima de 800 mg/dosis.** Administrar en infusión intravenosa de 60 minutos, por vía exclusiva. No administrar en bolo.

-Ajuste en paciente con falla renal: No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. No ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave. La función renal debe ser estrechamente vigilada en estos pacientes.

-Presenta interacciones farmacológicas con tacrolimus y ciclosporina.

-Posibilidad de una segunda dosis, en pacientes sin respuesta clínica a las 48 hrs, siempre analizado de manera multidisciplinaria.

- 1.- Felsenstein, et al. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clinical Immunology* 215 (2020) 108448
- 2.-Zhang S, Li L, Shen A, Chen Y, Qi Z. Rational Use of Tocilizumab in the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia. *Clin Drug Investig* Junio de 2020; 40 (6): 511-518.doi: 10.1007 / s40261-020-00917-3.
- 3.-Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol.* 2020 Apr 6
- 4.--Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci [Internet].* 2020 Apr 29 [cited 2020 May 6]; Available from: <http://www.pnas.org/lookup/doi/10.1073/pnas.2005615117>
- 5.- Roumier M, Paule R, Groh M, Valee A, Ackerman F. Interleukin-6 blockade for severe COVID-19 (preprint). *medRxiv [Internet].* 2020 Apr 22 [cited 2020 May 6]; Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.20.20061861v1>
- 5.-Valentina Morena, et al., *European Journal of Internal Medicine*, <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.05.011>
- 7.-P. Toniati, S. Piva, M. Cattalini, et al., Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy, *Autoimmunity Reviews*(2020),<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102568>
- 8.-Saeed K. Alzgha. Supportive Treatment with Tocilizumab for COVID-19: A Systematic Review. *Journal of Clinical Virology.* <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104380>
9. Vardhana SA, Wolchok JD. The many faces of the anti-COVID immune response. *J Exp Med.* 2020;217(6):e20200678. doi:10.1084/jem.20200678

c) Tratamiento de complicaciones

i) Uso de tratamiento antimicrobiano en niños con cáncer y COVID-19

En relación al riesgo de sobreinfección bacteriana o fúngica, una revisión de la literatura publicada recientemente encuentra que un 8% de los pacientes adultos hospitalizados por COVID-19 presentó sobreinfección bacteriana, sin embargo, un 72% del total recibió tratamiento antimicrobiano de amplio espectro (*Rawson 2020*). Una serie de 338 adultos hospitalizados por COVID-19 en Nueva York, mostró que un 5% de los pacientes presentaba bacteriemia al momento de su hospitalización (*Goyal 2020*). Otro reporte de 13 adultos con cáncer hematológico hospitalizados por COVID -19 en Wuhan (China), mostró que 11 de ellos presentó co-infección bacteriana y 9 co-infección fúngica, cifras significativamente mayores que adultos no oncológicos (*Wenjuan He 2020*).

Considerando que no hay literatura referente a la co-infección o sobreinfección bacteriana de niños oncológicos infectados con SARS CoV-2, nosotros recomendamos:

En los pacientes neutropénicos febriles (NF) que presenten infección por SARS CoV-2 considerar inicio de tratamiento antibiótico habitual:

- Los pacientes con bajo riesgo de infección bacteriana invasora (IBI), iniciar tratamiento con cefalosporinas de 3ra generación, como ceftriaxona.

- En los pacientes de alto riesgo de IBI, ceftazidima sigue siendo una alternativa válida en el enfrentamiento empírico inicial, en ausencia de agente o foco clínico demostrado y evolución clínica estable, cuando la realidad epidemiológica local lo avala. Se sugiere adicionar un segundo agente contra bacilos Gram negativos en pacientes que tienen evidencia de sepsis, sospecha de infección por microorganismo resistente o infección por *Pseudomonas* spp. en episodios anteriores (*Robinson PD 2016*). La asociación de vancomicina debe realizarse en pacientes con sospecha clínica de infección asociado a accesos vasculares centrales, sepsis, bacteriemia por cocáceas Gram positivas, evidencia clínica de infección de piel y tejidos blandos e infección osteoarticular. En regiones donde la prevalencia de SAMR sea baja, podría utilizarse betalactámicos con acción anti estafilocócica para estas últimas dos situaciones clínicas (*Beyar-Katz O 2017*).
- En caso de haber descartado infección bacteriana y presentar evolución favorable (clínicamente estable, afebril, con PCR <90 mg/L) se podrá suspender el tratamiento antimicrobiano.
- En caso de presentar evolución desfavorable a las 72 horas de evolución, caracterizado por deterioro clínico, persistencia de la fiebre o PCR en aumento ($\geq 30\%$), recomendamos ampliar espectro antimicrobiano, considerando cobertura de cocáceas Gram positivas y bacilos Gram negativos resistentes a la terapia empírica inicial. En caso de persistir febril después de las 96 horas de iniciado el antimicrobiano, se sugiere iniciar estudio de infección fúngica invasora.

Pacientes oncológicos que no se encuentran neutropénicos severos y presentan infección por SARS CoV-2, recomendamos evaluar caso a caso la necesidad de iniciar tratamiento antimicrobiano. Se considera que la inmunosupresión secundaria al trasplante o a la quimioterapia son el principal factor que aumenta la susceptibilidad a presentar sobreinfección bacteriana. Otros factores predisponentes son estar críticamente enfermo, conectado a VMI, la prolongada hospitalización o estadía en UPC. La desregulación inmune probablemente asociada a la infección viral aumenta la susceptibilidad a sobreinfecciones bacterianas (*Rawson 2020*). El uso de corticoides y otros fármacos inmunomoduladores, como el tocilizumab, también puede favorecer la sobreinfección (*Chen, Wang 2020*). Reportes de adultos muestran que la neumonía, especialmente asociada a VMI, es la sobreinfección bacteriana más frecuente. También se describe bacteriemia e infección del tracto urinario. Los principales microorganismos identificados son *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* (incluyendo KPC y BLEE), *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia* spp, *Aspergillus* spp y *Candida* spp (*Clancy 2020*).

La principal dificultad para el diagnóstico de sobreinfección bacteriana se produce porque la infección por SARS CoV-2 tiene un fenotipo similar a una neumonía bacteriana atípica. Se hace difícil también diferenciarla de la neumonía asociada a VMI. Marcadores tradicionalmente usados para decidir el inicio del tratamiento antimicrobiano, como los signos vitales, el recuento de glóbulos blancos, la proteína C reactiva y los hallazgos de las imágenes pulmonares tienden a estar anormales en COVID-19 (*Zhu, Phelan 2020*). El uso de procalcitonina, biomarcador específico de infección bacteriana, puede ayudar a suspender precozmente un tratamiento antimicrobiano iniciado de manera empírica (*Meier 2020*).

Por otro lado, la restricción a la toma de muestras de expectoración o broncoscopía, debido a la aerosolización del virus, con potencial contagio del personal de salud, ha hecho más difícil la confirmación de la sobreinfección. Se recomienda realizar estos procedimientos con todas las medidas de protección del personal de salud para poder guiar el tratamiento, más aún cuando este puede salvar la vida del paciente (*Verweij 2020*). **Es razonable tratar a los**

pacientes con antimicrobianos empíricos cuando no es posible descartar sobreinfección bacteriana. Se debe considerar el uso de anti-pseudomónicos si el paciente se encuentra en VMI. La elección del antimicrobiano dependerá de la presencia de microorganismos multirresistentes presentes en cada centro. El uso de macrólidos ha sido asociado con potencial efecto antiviral en combinación con hidroxiclороquina, sin embargo, ambos tienen un potencial efecto sinérgico en prolongar el intervalo QT, por lo que sumado a la falta de evidencia que respalde su uso, actualmente no se recomiendan (Rawson 2020).

Es necesario ajustar el tratamiento antimicrobiano empírico cuando se obtengan los resultados de los cultivos realizados, de manera de evitar los riesgos asociados a la terapia de amplio espectro como diarrea, infección por *Clostridium difficile*, infección por microorganismos multirresistentes e infecciones fúngicas.

1 Rawson T, Moore L, Zhu N, et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis.* 2020 May 2;ciaa530.

2 Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med* 2020; NEJMc2010419.

3 He W, Chen1 L, Chen2 L, et al. COVID-19 in persons with haematological cancers. *Leukemia.* 2020. PMID: 32332856.

4 Robinson PD, Lehrnbecher T, Phillips R, et al: Strategies for empiric management of pediatric fever and neutropenia in patients with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: A systematic review of randomized trials. *J Clin Oncol* 34:2054-2060, 2016

5 Beyar-Katz O, Dickstein Y, Borok S, Vidal L, Leibovici L, et al. Empirical antibiotics targeting gram-positive bacteria for the treatment of febrile neutropenic patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6(6):CD003914. Published 2017 Jun 3. doi:10.1002/14651858.CD003914.pub4

6 Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020; 368: m1091.

7 Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc* 2020; 323:1061-1069.

8 Clancy C, Nguyen M. COVID-19, superinfections and antimicrobial development: What can we expect?. *Clin Infect Dis.* 2020 May 1;ciaa524.

9 Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382:727-733.

10 Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The Novel Coronavirus Originating in Wuhan, China: Challenges for Global Health Governance. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 2020; 323:709-710.

11 Meier MA, Branche A, Neeser OL, et al. Procalcitonin-guided Antibiotic Treatment in Patients With Positive Blood Cultures: A Patient-level Meta-analysis of Randomized Trials. *Clin Infect Dis* 2019; 69:388-396.

12 Verweij 2020 Diagnosing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis. *Lancet Microbe* 2020. Published Online May 8, 2020.

ii) Tratamiento antifúngico en niños con cáncer y SARS COV-2

Las tasas de co-infección fúngica descritas en la literatura en pacientes con SARS COV-2 parecen ser bajas (Rawson TM 2020). En un estudio de 99 pacientes adultos no oncológicos en quienes se realizó cultivo de esputo/secreción traqueal de rutina, se aisló *Aspergillus fumigatus* en un paciente y *Candida* spp en cuatro, sin considerar este último como patógeno de tracto respiratorio inferior (Chen N 2020), hallazgo similar al descrito por Wang et al, que describieron 5/29 pacientes con cultivo positivo, 2 de estos para *Candida albicans*, sin identificación de *Aspergillus* spp (Wang Z 2020). En una serie de pacientes adultos hemato-oncológicos con COVID-19 se ha descrito 9/13 (69%) con co-infección fúngica, sin detallar agentes aislados (He W 2020).

Al revisar específicamente la literatura publicada de aspergilosis pulmonar e infección por SARS COV-2 existen reportes en pacientes adultos hospitalizados en UPC. Una serie francesa describió 9 pacientes con COVID-19 y aspergilosis pulmonar invasiva (33% de 27 pacientes admitidos a UCI). En este trabajo se consideró diagnóstico de aspergilosis pulmonar probable (Blot SI 2020) si *Aspergillus* spp era identificado en cultivo de lavado broncoalveolar (LBA) o si dos de los siguientes hallazgos estaban presentes: *Aspergillus* spp en cultivo de secreción traqueal (SET), qPCR positiva en LBA, SET o suero, galactomanano (GM) >0,8 en LBA, GM >0,5 en suero y β -D-glucano >80 pg/mL en suero. Sin embargo, en los 4 pacientes que fallecieron, la muerte fue atribuible a falla multiorgánica secundaria a shock séptico y en ninguno se realizó autopsia (Alanio A 2020).

Una serie alemana describió 5/19 (23%) pacientes adultos no inmunocomprometidos admitidos a UCI por SARS COV-2 con diagnóstico de aspergilosis pulmonar, se utilizaron criterios de aspergilosis probable previamente mencionados, agregando $GM \geq 1,0$ en LBA o SET, o dos $GM \geq 1,0$ en suero. De los 5 pacientes 2 fallecieron, no se realizó autopsia, ni tampoco se describió causa atribuible de muerte (Koehler P 2020). Los autores proponen que hay un riesgo aumentado de desarrollar co-infección con *Aspergillus* en pacientes con COVID-19, lo que podría aumentar la letalidad. En relación a estos hallazgos se sugiere investigar la presencia de *Aspergillus* en secreciones de tracto respiratorio inferior y GM en suero en muestras consecutivas en pacientes COVID-19 críticamente enfermos. Hasta que se obtenga evidencia histopatológica de aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19, los autores proponen iniciar terapia antimicótica de acuerdo con las pautas nacionales e internacionales (Verweij PE 2020).

No existe evidencia sólida para respaldar la asociación de SARS COV-2 con infecciones fúngicas (Rawson TM 2020). Tampoco existe evidencia publicada en pacientes pediátricos sanos u oncológicos con SARS COV-2 y aspergilosis invasora. Por lo que sugerimos:

- **Iniciar estudio de infección fúngica invasora (IFI) en paciente pediátricos oncológicos críticamente enfermos, independiente del recuento de neutrófilos, con cuadro respiratorio de evolución tórpida a pesar de un manejo de soporte adecuado en UPC.**
- **En pacientes estables del punto de vista respiratorio, neutropénicos febriles, solicitar estudio de IFI y considerar el inicio de terapia antifúngica empírica o *preemptive* con ≥ 96 horas de evolución y alto riesgo de IFI.** Pacientes con alto riesgo de IFI son aquellos con leucemia mieloide aguda, leucemia linfática aguda de alto riesgo, leucemia aguda en

recaída, trasplantados de precursores hematopoyéticos, aplasia medular, neutropenia prolongada y usuarios de altas dosis de corticoides (*Lehrnbecher T 2017*).

- En ambos grupos de pacientes el tratamiento inicial recomendado es voriconazol (día 1:18mg/kilo/día cada 12 horas, luego: 16 mg/kilo/día cada 12 horas) si hay sospecha de aspergilosis pulmonar. Si no hay sospecha de aspergilosis pulmonar la terapia puede ser caspofungina (día 1: 70mg/m²; máximo 70mg/día, luego: 50mg/m²/día) o anfotericina liposomal (3 mg/kg/día) (*Patterson 2016, Lehrnbecher T 2017*).

Estudio de infección fúngica invasora

Hemocultivos centrales y periféricos, examen de orina (búsqueda de hifas), urocultivo, GM sérico seriado, al menos dos muestras separados por 24-48 horas o en LBA si hay sospecha foco respiratorio*, fondo de ojo, TAC de tórax, ecografía abdominal, TAC de cavidades paranasales, ecocardiograma.

*Considerar LBA en paciente clínicamente estable siempre que se cuente con todas las condiciones para asegurar la protección del personal de salud y evitar diseminación de SARS COV-2.

1. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clinical Infectious Diseases*. Published online May 2, 2020. doi:10.1093/cid/ciaa530
2. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020;395(10223):507-513. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7
3. Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical Features of 69 Cases With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*. Published online March 16, 2020. doi:10.1093/cid/ciaa272
4. He W, Chen L, Chen L, et al. COVID-19 in persons with haematological cancers. *Leukemia*. Published online April 24, 2020. doi:10.1038/s41375-020-0836-7
5. Blot SI, Taccone FS, Van den Abeele A-M, et al. A Clinical Algorithm to Diagnose Invasive Pulmonary Aspergillosis in Critically Ill Patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2012;186(1):56-64. doi:10.1164/rccm.201111-1978OC
6. Alanio A, Dellièrre S, Fodil S, Bretagne S, Mégarbane B. Prevalence of putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with COVID-19. *The Lancet Respiratory Medicine*. Published online May 2020. doi:10.1016/S2213-2600(20)30237-X
7. Koehler P, Cornely OA, Böttiger BW, et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses*. 2020;63(6):528-534. doi:10.1111/myc.13096
8. Verweij PE, Gangneux J-P, Bassetti M, et al. Diagnosing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis. *The Lancet Microbe*. Published online May 2020. doi:10.1016/S2666-5247(20)30027-6

9. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(18):2082-2094. doi:10.1200/JCO.2016.71.7017
10. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2016;63(4):e1-e60. doi:10.1093/cid/ciw326

iii) Terapia antitrombótica

Los cambios hemostáticos que provoca una infección por COVID-19 sugieren la presencia de un estado de hiper coagulabilidad, aumentando el riesgo de complicaciones por eventos tromboticos agudos. Si a esto se asocian factores de riesgo como inmovilidad o enfermedades de base con estados pro tromboticos o daño del endotelio vascular, la posibilidad de complicación trombo embólica aumenta.

En la población pediátrica hospitalizada con sospecha o confirmación de COVID-19 se deben realizar exámenes para evaluar el estado inflamatorio y hematológico, dentro de los cuales toman importancia pronóstica el Dímero D (DD), tiempo de protrombina (TP), recuento de plaquetas y fibrinógeno. Si estos están normales se sugiere, en un paciente hospitalizado no grave, se controlen cada 2 días para monitorización estrecha.

Los exámenes en presencia o sospecha de COVID-19 que sugieren compromiso de la hemostasia son de DD elevado, prolongación de TP (que se mantiene cercano al 50%) y trombocitopenia.

Un DD sobre 1000 ng/dl persistente o en aumento es indicación de iniciar profilaxis de anticoagulación con heparina de bajo peso molecular (HBPM), en dosis de profilaxis, 1mg/kg/dosis una vez al día.

Si hay sospecha de trombosis o embolia, ya sea arterial o venosa, se debe aumentar frecuencia de la HBMP a dos veces al día (terapia anticoagulante). Se debe hacer control de anti factor X en lactantes, pacientes obesos o con alteración de la función renal.

Se debe estar atento a inicio de brusco compromiso pulmonar o deterioro de éste, ya que el tromboembolismo pulmonar (TEP) es una complicación que disminuye, pero no se anula en un 100% con terapia profiláctica. Se refleja en un aumento de DD y se confirma con un angio TAC de tórax. Si no es posible realizar estudio de imágenes se sugiere iniciar terapia completa de anticoagulación.

En pacientes con patología oncológica o hematológica, con recuento normal de plaquetas, se deben seguir las mismas indicaciones que en el resto de los pacientes. Si presenta recuentos bajo 25.000/mm³ se sugiere no iniciar terapia anti trombotica por riesgo de sangrado.

Un TP prolongado puede verse en pacientes con COVID-19 o con sospecha de éste. Esta alteración puede deberse a presencia de un anticoagulante lúpico transitorio. Se sugiere como mínimo realizar una prueba de mezcla de TP 1:1 y 4:1 para orientar su sospecha antes de decidir transfusión de plasma. El compromiso de TP por déficit de factores indicará una

coagulación intravascular diseminada (CID) como complicación tardía de la enfermedad, en un paciente grave con un cuadro clínico clásico.

La presencia de un TP prolongado por anticoagulante lúpico presente, no contraindica terapia antitrombótica profiláctica. En presencia de sangrado está indicado no utilizar profilaxis ni tratamiento antitrombótico. En paciente con CID, poco frecuente en esta infección, se sugiere realizar terapia habitual de manejo transfusional.

1. Marcel Levi, Jecko Thachil, Toshiaki Iba, Jerrold H Levy. *Lancet Haematol.* 2020 Jun; 7(6): e438–e440. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19
2. Toshiaki Iba, Jerrold H. Levy, Marcel Levi, Jean Marie Connors, Jecko Thachil. *Crit Care Med.* 2020 May 26 . Published online 2020 May 22.
3. Richard C. Becker. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis.* 2020 May 15 : 1–14.
4. Fatimah Al-Ania , Samer Chehadea, Alejandro Lazo-Langnera. Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. *Thromb Res.* 2020 Aug; 192: 152–160.
5. Recomendaciones de trombopprofilaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes con covid-19. SETH.
6. Jean M. Connors, MD1 ; Jerrold H. Levy, M.D., FAHA, FCCM2. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. Downloaded from <https://ashpublications.org/blood/article-pdf/doi/10.1182/blood.2020006000/1725756/blood.2020006000.pdf> by guest on 09 May 2020.
7. Louise Bowles, Sean Platton, Nada Yartey, Minal Dave, Kurtis Lee, Daniel P. Hart, Vickie MacDonald, Laura Green, Suthesh Sivapalaratnam, K. John Pasi, Peter MacCallum. Lupus Anticoagulant and Abnormal Coagulation Tests in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 May 5
8. Geoffrey D. Barnes, Allison Burnett, Arthur Allen, Marilyn Blumenstein, Nathan P. Clark, Adam Cuker, William E. Dager, Steven B. Deitelzweig, Stacy Ellsworth, David Garcia, Scott Kaatz, Tracy Minichiello. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis.* 2020 May 21 : 1–10.
9. Evangelos Terpos, Ioannis Ntanasis-Stathopoulos, Ismail Elalamy, Efstathios Kastiris, Theodoros N. Sergentanis, Marianna Politou, Theodora Psaltopoulou, Grigoris Gerotziafas, Meletios A. Dimopoulos. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020 May 23 : 10.

8. Prevención y control de infecciones asociadas a la atención de salud (IAAS)

Se considerarán medidas de ubicación del paciente y de precauciones

i) Ubicación del paciente.

Todo paciente con sospecha de COVID-19 debe ingresar al hospital utilizando mascarilla y debe ser atendido en un box individual en una unidad previamente identificada y destinada para pacientes respiratorios, siguiendo la recomendación de segregar el flujo de pacientes y separar los respiratorios de los no respiratorios, evitando el ingreso de pacientes con sintomatología respiratoria a las Unidades de Oncología y de TPH y realizando una cohorte específica de niños con COVID-19 una vez estudiados y diagnosticados.

Cada centro hospitalario definirá su flujo de ingreso de pacientes de acuerdo a su propia realidad, lo que debe ser acatado por los pacientes y los equipos tratantes. La sala de atención de pacientes con sospecha y confirmación de COVID-19 debe tener buena ventilación (no es necesario usar sistemas especiales de manejo de aire), debe estar alejada del tránsito con otros pacientes y debe tener circulación restringida. Se limitará el ingreso de personal de salud a esa sala o box de aislamiento.

Toda la atención del paciente se realizará en box o sala de aislamiento exclusiva para este paciente hasta su traslado a sala de hospitalización con aislamiento estándar o aislamiento de UPC. La habitación de hospitalización idealmente será individual y con baño exclusivo. Se debe contar con insumos e instalaciones para lavado clínico de manos y espacio para mantener y desechar los equipos de protección personal (EPP). Se debe mantener la puerta cerrada y la ficha clínica y cualquier tipo de registros fuera del aislamiento para evitar su contaminación. Los controles clínicos se realizarán por un integrante del equipo de salud, cautelando la exposición de las personas y cuidando el consumo de EPP.

En cuanto al acompañante, sólo podrá entrar un padre/tutor legal durante la hospitalización, que realizará la hospitalización y posterior periodo de cuarentena con su hijo/a.

ii) Precauciones: La atención del paciente se realizará aplicando las precauciones estándar y específicas de contacto y gotitas considerando:

- **Precauciones estándar:**

1. Higiene de manos: lavado de manos con agua y jabón con antisépticos; o higiene de manos con solución de alcohol. La técnica y duración del lavado de manos y frotación con solución de alcohol debe cumplirse según recomendaciones de la OMS.
2. Equipo médico de uso individual para cada paciente (estetoscopio, termómetro, etc).
3. Uso de EPP (mascarilla, protección ocular con escudo facial, guantes impermeables, delantal con manga impermeable, desechable) si se anticipa la posibilidad de salpicadura de secreciones.
4. Prevención de pinchazos y cortes con elementos cortopunzantes
5. Manejo de equipos, desechos y ropa de pacientes.
6. Uso de material clínico/dispositivos médicos reprocessados de acuerdo con la normativa vigente de esterilización y desinfección de alto nivel. (Norma Técnica 199)

- **Precauciones adicionales de contacto y gotitas. En la atención clínica directa del paciente sospechoso o confirmado, se impone el siguiente EPP:**

1. Delantal plástico con manga larga y desechable
2. Guantes: de procedimiento, impermeables, de uso individual por paciente y desechable. Si se realiza un procedimiento invasivo deben usarse guantes estériles.
3. Escudo facial: para protección de conjuntivas y mucosas
4. Mascarilla quirúrgica para atención clínica del paciente.
5. Mascarilla de alta eficiencia (filtro N95): para procedimientos que generen aerosoles: broncoscopia, reanimación cardiopulmonar, ventilación no invasiva, intubación endotraqueal, ventilación manual, inducción del esputo,

aspiración de secreciones respiratorias, necropsias. La mascarilla debe ser preformada no colapsable y hermética que cubra completamente nariz y boca.

iii) Tiempo de aislamiento del paciente y su acompañante.

Los pacientes inmunocomprometidos podrían excretar el virus por mayor tiempo que los inmunocompetentes, por lo que el tiempo de aislamiento dependerá de la evolución clínica y de la presencia de RPC negativas para SARS-CoV-2.

Lecturas recomendadas:

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020. doi:10.1001/jama.2020.2648
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-733. doi:10.1056/NEJMoa2001017
3. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;19:1-2. doi:10.1056/NEJMoa2002032
4. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-574. doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8
5. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris D, Holbrook M, Gamble A, Williamson B. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020. doi:10.1056/NEJMc2004973
6. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;(March):1-24.
7. Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. *Pediatr Pulmonol*. 2020;(February):1-6. doi:10.1002/ppul.24718
8. Al-Khatib, S. M., LaPointe, N. M. A., Kramer, J. M., & Califf, R. M. *What Clinicians Should Know About the QT Interval*, *JAMA* April 23/30, 2003 289(16). doi:10.1001/jama.289.16.2120
9. Dickinson, D. The normal ECG in childhood and adolescence, *Heart* 2005 Dec; 91(12): 1626–1630
10. Paganini, H. Santolaya de P, M. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica, *Rev Chil Infect* 2011;28(Supl 1): 10-38. DOI 10.4067/S0716-10182011000400003
11. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, Zhang W, Wang Y, Bao S, Li Y, Wu C, Liu H, Liu D, Shao J, Peng X, Yang Y, Liu Z, Xiang Y, Zhang F, Silva RM, Pinkerton KE, Shen K, Xiao H, Xu S, Wong GWK; Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study Team SARS-CoV-2 Infection in Children. *NEJM* 2020 Mar 18. doi: 10.1056/NEJMc2005073. [Epub ahead of print]
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 [published online ahead of print March 5, 2020]. *Pediatr Pulmonol*. 2020. <https://doi.org/10.1002/ppul.24718>