

# ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA



Órgano oficial de la Sociedad Venezolana  
de Puericultura y Pediatría

Volumen 83  
Suplemento 3, Octubre 2020

**CONSENSO VENEZOLANO SOBRE  
MANIFESTACIONES SISTÉMICAS  
DE LA COVID-19**

Revista arbitrada e indizada en LILACS y en SciELO Venezuela

Depósito legal p.p. 193602DF832 ISSN:0004-0649



# ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

## CONTENIDO

Vol. 83, Suplemento 3

Octubre 2020

<b>EDITORIAL</b>	
Huniades Urbina-Medina .....	1
<b>EPIDEMIOLOGÍA DEL COVID-19</b>	
Carlos D'Suze, Luis Echezuria, Alejandro Rísquez, Luis Gazzotti, Mariano Fernández .....	2
<b>TRATAMIENTO DEL NIÑO CON COVID-19</b>	
Tatiana Drummond-Suinaga, María Graciela López-García .....	15
<b>NEURO-COVID-19: A LA LUZ DE LA EVIDENCIA ACTUAL</b>	
Aliria Carpio, María Elena Ravelo, Norelis Rodríguez, Jisbelys Salazar .....	25
<b>COVID-19 Y OFTALMOLOGÍA: UNA VISIÓN ACTUALIZADA</b>	
Yadira Armas Aponte, Esmeralda Limardo Ayala, José Toledo Toledo .....	36
<b>MANIFESTACIONES OTORRINOLARINGOLÓGICAS EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO CON COVID 19</b>	
Francis Sánchez de Losada, Ligia Acosta Boett, Yanet B. Bastidas Zambrano, Zulay Lugo Zambrano .....	44
<b>ACTUALIZACIÓN COMPROMISO CARDIOVASCULAR Y COVID-19. SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO EN NIÑOS</b>	
Federico Borges Rodríguez, Angelo Sparano, Elka María Marcano Marcano, Manfred Hermanni .....	50
<b>COVID-19 Y AFECTACIÓN PULMONAR</b>	
Verónica Martínez, Isabel Tovar, María Auxiliadora Villarroel .....	57
<b>ACTUALIZACIÓN EN COVID-19 Y SISTEMA DIGESTIVO.</b>	
Georgette Daoud, Dianora Navarro, Nina Colina, Karolina López .....	68
<b>COVID-19 Y RIÑÓN</b>	
Belén Arteaga, Elsa Lara, Ricnia Vizcaíno, María Colina .....	79
<b>TRATAMIENTO HEMATOLÓGICO PARA PACIENTES PEDIÁTRICOS CON COVID-19</b>	
Marisol Zavahra, Glannibe Henríquez, Ludeimar Sánchez. ....	86
<b>UN ACERCAMIENTO A LA INMUNOPATOLOGÍA DEL SARS-COV2</b>	
Joselit Torres, Alexis García .....	94
<b>MANIFESTACIONES CUTÁNEAS ASOCIADAS A COVID-19 EN EDAD PEDIÁTRICA</b>	
Myriam Raquel González-Oviedo .....	99
<b>VACUNAS FRENTE AL SARS-COV-2. PROGRESOS EN SU LOGRO</b>	
Juan Carrizo-Chuecos, José Levy Mizrahi, Jacqueline de Izaguirre .....	105
<b>COVID-19 CONDUCTA EN TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA</b>	
Huniades Urbina-Medina, Julimar Parada Yelamo, Vietnan Vera, Xiomara Reyes Duin .....	113
<b>COVID-19 EN LA EMERGENCIA PEDIÁTRICA</b>	
Alejandro Mondolfi Vásquez.....	124
<b>COVID-19 EN EL RECIÉN NACIDO</b>	
María J. Castro, Ninelmar González, Florangel García, Carlos Araque .....	133
<b>LACTANCIA MATERNA EN EL CONTEXTO COVID-19.</b>	
Elvia Badell, Darfel Lorena Duque, Jualymargot Martínez, Ana Lizette Rojas C, María Luisa Suzzarini, .....	143
<b>ASPECTOS BIOÉTICOS DE LA ATENCIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON COVID-19</b>	
Germán Rojas Loyola .....	151



# ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

## CONTENTS

Vol. 83, Supplement 3

October 2020

<b>EDITORIAL</b>	
Huniades Urbina-Medina .....	1
<b>EPIDEMIOLOGY FOR COVID-19</b>	
Carlos D'Suze, Luis Echezuria, Alejandro Rísquez, Luis Gazzotti, Mariano Fernández .....	2
<b>TREATMENT OF THE CHILD WITH COVID-19</b>	
Tatiana Drummond-Suinaga, María Graciela López-García .....	15
<b>NEUROLOGY-COVID-19: IN LIGHT OF CURRENT EVIDENCE.</b>	
Aliria Carpio, María Elena Ravelo, Norelis Rodríguez, Jisbelys Salazar .....	25
<b>COVID-19 AND OPHTHALMOLOGY: AN UPDATED LOOK</b>	
Yadira Armas Aponte, Esmeralda Limardo Ayala, José Toledo Toledo .....	36
<b>OTORHINOLARYNGOLOGICAL MANIFESTATIONS IN PEDIATRIC COVID 19</b>	
Francis Sánchez de Losada, Ligia Acosta Boett, Yanet B. Bastidas Zambrano, Zulay Lugo Zambrano.....	44
<b>CARDIOVASCULAR AND COVID-19 IN PEDIATRICS. MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME IN CHILDREN</b>	
Federico Borges Rodríguez, Angelo Sparano, Elka María Marcano Marcano, Manfred Hermanni .....	50
<b>THE LUNG AND COVID-19</b>	
Verónica Martínez, Isabel Tovar, María Auxiliadora Villarroel .....	57
<b>UPDATE ON COVID-19 AND THE DIGESTIVE SYSTEM</b>	
Georgette Daoud, Dianora Navarro, Nina Colina, Karolina López .....	68
<b>THE KIDNEY AND COVID-19</b>	
Belén Arteaga, Elsa Lara, Ricnia Vizcaíno, Maria Colina .....	79
<b>HEMATOLOGICAL TREATMENT FOR PEDIATRIC PATIENTS WITH COVID-19</b>	
Marisol Zavahra, Glannibe Henríquez, Ludeimar Sánchez.....	86
<b>AN APPROACH TO THE IMMUNOPATHOLOGY OF SARS-COV2</b>	
Joselit Torres, Alexis García .....	94
<b>COVID-19: CUTANEOUS MANIFESTATIONS IN CHILDREN</b>	
Myriam Raquel González-Oviedo .....	99
<b>SARS COV-2 VACCINES PROGRESS UP TO DATE</b>	
Juan Carrizo-Chuecos, José Levy Mizrahi, Jacqueline de Izaguirre .....	105
<b>COVID-19 CLINICAL MANAGEMENT IN PEDIATRIC INTENSIVE CARE</b>	
Huniades Urbina-Medina, Julimar Parada Yelamo, Vietnan Vera, Xiomara Reyes Duin .....	113
<b>COVID-19 IN THE PEDIATRIC EMERGENCY DEPARTMENT</b>	
Alejandro Mondolfi Vásquez.....	124
<b>COVID-19 IN NEWBORNS</b>	
María J. Castro, Ninelmar González, Florangel García, Carlos Araque .....	133
<b>BREAST FEEDING IN THE CONTEXT OF COVID-19</b>	
Elvia Badell, Darfel Lorena Duque, Jualymargot Martínez, Ana Lizette Rojas C, María Luisa Suzzarini, .....	143
<b>BIOETHICAL ASPECTS OF THE CARE OF PEDIATRIC PATIENTS WITH COVID-19</b>	
Germán Rojas Loyola .....	151



# ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

FUNDADOR DE LA REVISTA  
Pastor Oropeza (†)

COMITÉ EDITORIAL  
Michelle López  
Coromoto Macias de Tomei  
Nora Maulino  
Brenda Hutton

ADMINISTRADORA  
Dra. Tamara Salmen Salmen

CONSEJEROS ASESORES  
Ricardo Archila G.  
Alberto Bercowsky  
Héctor I. Borges Ramos (†)  
Humberto Gutiérrez R.  
Jesús Eduardo Meza Benítez  
Nelson Orta Sibú  
Nahem Seguías Salazar (†)  
Marco Tulio Torres Vera (†)  
Eduardo Urdaneta (†)  
Jesús Velásquez Rojas  
Gladys Perozo de Ruggeri  
Juan Félix García  
Peter Gunczler  
Francisco Carrera Michelli (†)  
Elizabeth Chacón de Gutiérrez  
Huniades Urbina-Medina

**SOCIEDAD VENEZOLANA DE  
PUERICULTURA Y PEDIATRÍA**  
Urb. La Castellana, Av. San Felipe,  
entre 2da. Transversal, y calle José Angel Lamas,  
Centro Coinasa, Mezzanina, Local 6  
Telf.: (0212) 263.7378 / 2639. Fax: (0212) 267.6078  
e-mail: svpediatria@gmail.com  
Web Site: pediatria.org

**EDICIÓN: CLARA MARGARITA ESCOBAR.**  
Telf 0426-510.6795 / email: a.clarame@gmail.com

**Volumen 83 / Suplemento 3 / Octubre / Año 2020**

**Depósito legal p 193602DF832 ISSN 0004-0649**



# SOCIEDAD VENEZOLANA DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

## JUNTA DIRECTIVA CENTRAL 2017 - 2019

Presidente:	Huniades Urbina-Medina, MD, PhD.
Vicepresidente:	Dra. Elvia Badell Madrid
Secretario Ejecutiva:	Dra. Maria Josefa Castro
Secretario de Finanzas:	Dra. Tamara Salmen S.
Secretario de Educación Médica Continua:	Dr. Julio César Márquez
Secretario de Relaciones Institucionales:	Dr. Germán Rojas Loyola
Secretario de Información y Difusión:	Dra. Carmen Cecilia Gómez

Presidente
Vicepresidente
Secretaria Ejecutiva
Secretaria de Finanzas
Secretaria de Educación Médica Continua
Secretaria de Relaciones Institucionales
Secretaria de Información y Difusión

BOLÍVAR
Dra. Ana María Martínez
Dra. Meridali Gómez
Dra. Emma Graterol
Dra. Lucrecia Carneiro
Dra. Egidia Gómez
Dra. Luisa Figuera
Dra. Ascención Santamaria

Presidente
Vicepresidente
Secretaria Ejecutiva
Secretaria de Finanzas
Secretaria de Educación Médica Continua
Secretaria de Relaciones Institucionales
Secretario de Información y Difusión

CARABOBO
Dra. María Castillo
Dra. Marianella Herrera
Dra. Milagros Estopiñan
Dra. Silvana Romero
Dra. Concepción Leone
Dra. Carmen Claret
Dr. Arturo Luis Franco

## JUNTAS DIRECTIVAS DE LAS FILIALES 2020 - 2022

Presidente	ANZÓATEGUI
Vicepresidente	Dra. Iraida Zacarías
Secretaría Ejecutiva	Dr. Carlos Araque
Secretaría de Finanzas	Dra. Adriana Moy
Secretaría de Educación Médica Continuada	Dra. Mirluy Vera Grelis
Secretario de Relaciones Institucionales	Dra. Evelyn Herrera Villalba
Secretaría de Información y Difusión	Dr. Jesús Bonilla Jiménez
	Dra. Liliana Guerra Soto

Presidente
Vicepresidente
Secretaria Ejecutiva
Secretaria de Finanzas
Secretaria de Educación Médica Continua
Secretaria de Relaciones Institucionales
Secretaria de Información y Difusión

COJEDES
Dra. Carmen Márquez
Dra. Edith Quintana
Dra. Yadira Hernández
Dra. Nelia Tovar
Dra. Marjoric Silva
Dra. María Gómez
Dra. Luisa Carniato

Presidente	APURE
Vicepresidente	Dra. Zaida Vielma
Secretaría Ejecutiva	Dra. Maritza Carreño
Secretaría de Finanzas	Dra. Zunilde Contreras
Secretaría de Educación Médica Continuada	Dra. Rosana González
Secretario de Relaciones Institucionales	Dr. José Gregorio Alonso
Secretaría de Información y Difusión	Dr. Joaquín Duarte
	Dra. Nuvia Rodríguez

Presidente
Vicepresidente
Secretaria Ejecutiva
Secretaria de Finanzas
Secretaria de Educación Médica Continua
Secretaria de Relaciones Institucionales
Secretario de Información y Difusión

DELTA AMACURO
Dra. Digna Pinto
Dr. Oseglys Pérez
Dr. Julio Romero
Dra. Ana León
Dra. Arevytza Salazar
DISPONIBLE
Dr. Julio Maneiro

Presidente	ARAGUA
Vicepresidente	Dra. Carolina Bedoya
Secretaría Ejecutiva	Dra. América Lupi
Secretaría de Finanzas	Dra. Beatriz Segovia
Secretaría de Educación Médica Continuada	Dra. Gladys Hurtado
Secretaría de Relaciones Institucionales	Dra. Emma Martínez
	Dra. Cecilia Arroyo

Presidente
Vicepresidente
Secretaria Ejecutiva
Secretaria de Finanzas
Secretaria de Educación Médica Continua
Secretaria de Relaciones Institucionales
Secretaria de Información y Difusión

FALCÓN
Dra. Maritza Piña Rujano
Dra. Francisca Petit
Dra. Gerardine García
Dra. Evelinda Nava
Dra. Mónica Pérez
Dra. Maritza Puche
Dra. Lilia Duarte

Presidente	BARINAS
Vicepresidente	Dra. Carmela Salazar
Secretaría Ejecutiva	Dra. Mildred León
Secretaría de Finanzas	Dra. Judith González
Secretaría de Educación Médica Continuada	Dra. Blanca Vega
Secretaría de Relaciones Institucionales	Dra. Militza Mejias
Secretaría de Información y Difusión	Dra. María Vidal
	Dra. Noemí Camacho

Presidente
Vicepresidente
Secretario Ejecutivo
Secretaria de Finanzas
Secretaria de Educación Médica Continua
Secretaria de Relaciones Institucionales
Secretaria de Información y Difusión

GUÁRICO
Dr. Ender Alberto Figueroa
Dra. Irene Rosario Oliveri
Dr. Miguel Antonio Cornejo
Dra. Eleimar Zenaida Terán
Dra. María Eugenia Morales
Dra. Olimar Orozco
Dra. María Fabiola Tabares



# SOCIEDAD VENEZOLANA DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

Presidente	LARA	Presidente	SUCRE
Vicepresidente	Dra. María Cardozo	Vicepresidente	Dra. Nuvia Blohm
Secretaria Ejecutiva	Dra. Florangel García Pérez	Secretaria Ejecutiva	Dr. Diego Martínez
Secretario de Finanzas	Dra. Liliam Venegas	Secretaria de Finanzas	Dr. Mercedes Crespo
Secretaria de Educación Médica Continua	Dr. Lázaro Ramírez	Secretario de Educación Médica Continua	Dr. Rosalía Fernández
Secretario de Relaciones Institucionales	Dra. Carla Olivo Cuesta	Secretaria de Relaciones Institucionales	Dr. Elias Kassis
Secretaria de Información y Difusión	Dr. Héctor Aranguren	Secretaria de Información y Difusión	Dr. Yuraima Blanco
	Dra. Lenny Mujica		Dr. Luis Blohm Lichaa
	MÉRIDA		TÁCHIRA
Presidente	Dr. Miguel Gómez	Presidente	Dra. Alicia Pimentel
Vicepresidente	Dr. Luis Molina	Secretaria Ejecutiva	Dr. Carmen Mora
Secretario Ejecutiva	Dr. Jorge Alvarado	Secretaria de Finanzas	Dr. Delsa Delgado
Secretaria de Finanzas	Dra. Ivette Guillen	Secretaria de Educación Médica Continua	Dr. Ana Roa
Secretaria de Educación Médica Continua	Dr. Nolis Camacho	Secretario de Relaciones Institucionales	Dr. José Franco
Secretaria de Relaciones Institucionales	Dr. Janeth Calderón	Secretaria de Información y Difusión	Dr. Richard Hernández
Secretaria de Información y Difusión	Dra. Carolina Barreto		
	MIRANDA		TRUJILLO
Presidente	Dr. José Félix De Pablos	Presidente	Dra. Carmen Rosario
Vicepresidente	Dr. José Moreno	Vicepresidente	Dr. Inés Ortiz
Secretaria Ejecutiva	Dra. Lina Constanzo	Secretaria Ejecutiva	Dr. Migdaly Mendoza
Secretaria de Finanzas	Dra. Ana Salazar	Secretaria de Finanzas	Dr. Corrado Iacobellis
Secretario de Educación Médica Continua	Dr. Nina Colina	Secretaria de Educación Médica Continua	Dr. Coromoto Romero
Secretario de Relaciones Institucionales	Dr. Norma Naidenoff	Secretaria de Relaciones Institucionales	Dr. Zoraima Vidal
Secretaria de Información y Difusión	Dr. Narvick Villegas	Secretaria de Información y Difusión	Dr. Juan José Pineda
	MONAGAS		VARGAS
Presidente	Dra. Marisol Coeher	Presidente	Dra. Zoila Serrano
Vicepresidente	Dra. Vilma Carrizales	Vicepresidente	Dr. Rosa Méndez
Secretaria Ejecutiva	Dra. María Carolina Agelvis	Secretaria Ejecutiva	Dr. Zaida Velásquez
Secretaria de Finanzas	Dra. Xiomara Salazar	Secretaria de Finanzas	Dr. Vilma Palma
Secretario de Educación Médica Continua	Dr. Solangel Merchán	Secretario de Educación Médica Continua	Dr. Francisco sucre
Secretario de Relaciones Institucionales	Dr. Abel Flores	Secretaria de Relaciones Institucionales	Dr. Thamar Pacheco
Secretaria de Información y Difusión	Dra. Gregoria Mata	Secretaria de Información y Difusión	Dr. Iris Cárdenas
	NUEVA ESPARTA		YARACUY
Presidente	Dra. Katyuska Mata	Presidente	Dr. Yanira Rueda
Vicepresidente	Dra. Maidole Ordaz	Vicepresidente	Dr. Lucia García
Secretaria Ejecutiva	Dra. María Amparán	Secretaria Ejecutiva	Dr. Kenelma López
Secretaria de Finanzas	Dra. Adriana Palermo	Secretaria de Finanzas	Dr. Emma Pinto
Secretario de Educación Médica Continua	Dr. Javier Garrido	Secretaria de Educación Médica Continua	Dr. Betlys Escalona
Secretaria de Relaciones Institucionales	Dr. María de Jesús Díaz	Secretaria de Relaciones Institucionales	Dr. Mariafrica Torres
Secretaria de Información y Difusión	Dra. Olga Martínez	Secretaria de Información y Difusión	Dr. Elizabeth Mikelson
	PORTUGUESA		ZULIA
Presidente	Dr. Analiese Cordero	Presidente	Dr. Yalitzta Moreno
Vicepresidente	Dra. Delia Lavado	Vicepresidente	Dr. Edgar Fuenmayor
Secretaria Ejecutiva	Dr. Guyllyam Jiménez	Secretaria de Finanzas	Dr. Keila Paz
Secretaria de Finanzas	Dr. Ceres Rodríguez	Secretaria de Finanzas	Dr. Noema Torres
Secretario de Educación Médica Continua	Dr. Daniel Villalobos	Secretaria de Educación Médica Continua	Dr. Yolibell Millan
Secretaria de Relaciones Institucionales	Dr. Alba Velásquez	Secretaria de Relaciones Institucionales	
Secretario de Información y Difusión	Dr. Giovanni Alvarado	Secretaria de Información y Difusión	Dr. Ariday Hernández



# SOCIEDAD VENEZOLANA DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

## COMITÉ CIENTÍFICO

Presidente: Dr. José Javier Díaz  
Secretaria: Dra. Lourdes Rodríguez

### Vocales:

Ricnia Vizcaino Ruth Meneses  
Coromoto Tomei Alejandro Mondolfi

## ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA: COMITÉ EDITORIAL

Michelle López Brenda Hutton  
Coromoto de Tomei Nora Maulino

## COMISIÓN DE INMUNIZACIONES

Juan Carrizo Jacqueline de Izaguirre  
Adelfa Betancourt Yecenia Perez  
Jose Levy Alejandro Rísquez  
Tatiana Drummond Dina Figueroa  
Enriqueta Sileo Alexis García

## COMISIÓN DE CREDENCIALES

Manuel Alvarez Gómez Ana Castellanos de Santana  
Ninette Barboza Elizabeth Hernández de Pérez Carreño  
Esther María Suárez Fermin

## COMISIÓN LACTANCIA MATERNA

Presidente: Elvia Badell Madrid  
Secretaria Patricia Díaz Lorenzo

### Vocales:

Scarlett Salazar Lorena Duque  
Julaymargod Martínez Maria Luisa Suzzarini

## COMISIÓN BIOÉTICA

Gladys Velásquez Enriqueta Sileo  
Alba Valero

## COMISIÓN PEDIATRÍA SOCIAL

Darda Ramirez Eduardo Hernández

## COMISIÓN CULTURA Y DEPORTE

Rafael Godoy América González de Tineo  
Luis Emiro Briceño Jacinta Quesada

## COMISIÓN DE ASMA

Jesús Meza Benítez Ileana Rísquez  
Julia Martínez

## COMISIÓN INFORMÁTICA EN PEDIATRÍA

Carlos Hernández Germán Rojas Loyola  
Paúl Leisse America Lupi

## CONSEJO DE LA ORDEN A LA DOCENCIA PEDIÁTRICA "DR. MANUEL GORDON FAJARDO"

Humberto Gutiérrez Jesús Velásquez Rojas  
Francys Sánchez Julio C. Márquez

## CONSEJO DE LA ORDEN A LA INVESTIGACIÓN PEDIÁTRICA "DR. HERNÁN MÉNDEZ CASTELLANO"

Jaime Barboza Maritza Landaeta  
Enrique Blanco Jacinta Quesada  
Maria J. Castro

## CONSEJO DE LA ORDEN AL MÉRITO "DR. GUSTAVO H. MACHADO"

Enriqueta Sileo Rafael Arteaga  
Gladys Perozo de Ruggeri Gloria Yamin de Barboza  
Elvia Badell

## CONSEJO DE LA ORDEN AL MÉRITO "DRA. LYA IMBER CORONIL"

Mercedes E. López de Blanco Gladys Velásquez  
Thais Cabrera Tamara Salmen

## CONSEJO DE LA ORDEN AL MÉRITO "DR. ERNESTO VIZCARRONDO"

Tamara Amira Salmen Salmen  
German Aurelio Rojas-Loyola  
Elizabeth Hernández de Pérez Carreño  
Esther María Suárez Fermin

## COMISIÓN ENFERMEDAD CELÍACA

Georgette Daoud Elizabeth Dini  
Dianora Navarro Nina Colina  
Mayra Poleo

La pandemia de coronavirus COVID-19 es la crisis de salud global que define nuestro tiempo y el mayor desafío que ha enfrentado la humanidad desde la Segunda Guerra Mundial. Los casos aumentan a diario en África, las Américas, y Europa.

La Organización Mundial de la Salud declaró el 30 de enero de 2020 la existencia de un riesgo de salud pública de interés internacional, bajo las regulaciones del Reglamento Sanitario Internacional y el 11 de marzo de 2020 confirmó que la enfermedad se consideraba ya una pandemia por la alta cantidad de personas infectadas (118.000) y muertes (4291) que había causado alrededor del mundo (114 países). Las complicaciones pueden incluir la neumonía, el síndrome respiratorio agudo o la sepsis. Pese al desarrollo actual de numerosas vacunas, todavía no existe una aprobada ni tampoco un tratamiento antivírico específico, por lo que actualmente la única forma de abordaje del mal es a través de la terapia sintomática y de apoyo.

Hasta el 9 de septiembre de 2020, se ha informado de más de 28 millones de casos de la enfermedad en 218 países y territorios en el mundo con más de 907.000 muertes, más de 20.1 millones de casos de personas recuperadas y más de 7 millones de casos activos.

La pandemia ha tenido un efecto socioeconómico disruptivo. Se han cerrado colegios y universidades en más de 124

países, lo que ha afectado a más de 2200 millones de estudiantes. Un tercio de la población mundial se encuentra confinada, con fuertes restricciones de movimientos, lo cual ha conducido a una reducción drástica de la actividad económica y a un aumento paralelo del desempleo. Se han desatado maniobras de desinformación y teorías conspirativas sobre el virus, así como algunos incidentes de xenofobia y racismo contra ciudadanos chinos y de otros países del este y sudeste asiático. Debido a la reducción de los viajes y al cierre de numerosas empresas, ha habido un descenso en la contaminación atmosférica.

La Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría (SVPP) siempre atenta a lo concerniente a salud infantil y a la actualización médica continuada, ha reunido por tercera vez a un selecto grupo de especialistas para actualizar la información publicada al mes de julio- agosto 2020 para la revisión sistemática de la literatura mediante PubMed Central, Google Scholar y LILACS empleando las palabras COVID-19, SARS-CoV-2 y neonato y así producir este tercer consenso sobre CoVid-19, que ponemos a vuestra disposición.

**Huníades Urbina-Medina, MD, PhD**

Presidente

Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría



## EPIDEMIOLOGÍA DEL COVID-19

Carlos D'Suze (1), Luis Echezuria (1), Alejandro Rísquez (1),  
Luis Gazzotti (2), Mariano Fernández (3)

### RESUMEN

El capítulo sobre la Epidemiología de COVID-19 en niños, pone en perspectiva el abordaje epidemiológico de la pandemia con enfoque en los niños y adolescentes; brinda elementos, principios y herramientas para la comprensión de los datos y las estadísticas resultantes de la vigilancia epidemiológica global y en particular de Venezuela. Se hace énfasis en los aspectos macro de salud pública y en la descripción epidemiológica por la distribución de las variables esenciales de lugar, persona y tiempo, se discierne sobre las vías de transmisión directa e indirecta, la propagación de los casos en cuanto a la evolución, y las medidas de contención social y de salud pública aplicadas en Venezuela desde los inicios de la epidemia, consolidando los conceptos del entorno social y ambiental que preceden el fenómeno epidémico local. Se concretan aspectos primarios de la prevención de la infección, métodos de barrera y distanciamiento físico y las medidas de saneamiento ambiental correspondiente para cerrar con recomendaciones sanitarias que pueden contribuir en la mejora del curso de la epidemia nacional con medidas específicas para su gestión y control.

**Palabras clave:** epidemiología, COVID-19, niños y adolescentes, Venezuela, evolución

### EPIDEMIOLOGY FOR COVID-19

### SUMMARY

The chapter on COVID-19 Epidemiology in Children puts into perspective the epidemiological approach of the pandemic with a focus on children and adolescents; provides elements, principles and tools for understanding data and statistics resulting from global epidemiological surveillance and in particular of Venezuela. Emphasis is placed on the macro aspects of public health and epidemiological description by the distribution of essential variables of place, person and time, discussions on the routes of direct and indirect transmission, the spread of cases in terms of evolution, and the social and public health containment measures implemented in Venezuela since the beginning of the epidemic, consolidating the concepts of the social and environmental environment that precede the epidemic phenomenon locally. Primary aspects of infection prevention, barrier and physical distancing methods are realized, and corresponding environmental sanitation measures are designed to close health recommendations that can contribute to improving the course of the national epidemic with specific measures for its management and control.

**Keywords:** epidemiology, COVID-19, children and adolescents, Venezuela, evolution

## INTRODUCCIÓN

El virus SARS-CoV-2 es un nuevo virus responsable de una importante enfermedad respiratoria conocida como Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19 por sus siglas en inglés), que se ha extendido alrededor del mundo, provocando una pandemia y una crisis mundial (1). Aunque se cuenta con herramientas tecnológicas avanzadas, la COVID-19 es responsable de una enorme carga médica sanitaria asistencial causada por la gran cantidad de casos que produce y además de que un grupo de los pacientes graves requieren personal especializado, terapias intensivas y tratamientos especiales y, acarrea una alta mortalidad (2).

Por otra parte, la baja o la escasez de pruebas diagnósticas disponibles con la sensibilidad y especificidad adecuada para realizar los diagnósticos diferenciales, necesarios para el manejo eficiente de los pacientes y de sus tratamientos. Estas pruebas son también indispensables para la realización de los

procesos preventivos para la contención o al menos la limitación de la propagación de la epidemia (3).

Abordaremos el estudio del COVID-19 mediante los datos oficiales del país publicados por la Comisión Presidencial para la Prevención del Coronavirus COVID-19 (CPPCOVID-19) y el Ministerio del Poder Popular Para la Salud (MPPS) como una de las pocas fuentes de información epidemiológica disponible. El análisis de estos datos permitirá entender el ciclo de transmisión, el diagnóstico, su prevención, las estrategias de control y la preparación para esta pandemia. Todos estos aspectos son imperativos para la comprensión de la enfermedad y la resolución de los problemas que presenta, por otra parte, trataremos de llenar el vacío de información documentada, real y accesible sobre el COVID-19.

En definitiva, presentamos este capítulo para proporcionar un aporte o recurso orientador a los lectores, de los aspectos epidemiológicos y de salud pública de esta pandemia. Sin embargo, para conocer oportunamente las pautas y actualizaciones sugerimos consultar los sitios web de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y / o las normas, pautas y reglamentos del país, en nuestro caso el MPPS.

1.- Médico Pediatra Epidemiólogo, Profesor UCV  
2.- Médico Pediatra, Profesor UCV  
3.- Médico Epidemiólogo, PhD. Profesor UCV

## EPIDEMIOLOGÍA DE LA COVID-19 EN NIÑOS EN EL MUNDO Y VENEZUELA.

### Pandemia ECOVID-19 a escala global y los niños.

El 30 de enero de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró “la epidemia del nuevo coronavirus como emergencia de salud pública de preocupación internacional”, se registraban a escala global 7.818 casos y 170 muertes, esparcidos en otros 18 países que registraban solo 82 casos importados de China. Para ese momento, 99% y 100% de los casos y muertes ocurrieron en China (2).

Un mes antes el 31 de diciembre de 2019, el Centro de Control de Enfermedades Chino notificó a la Organización Mundial de la salud (OMS) sobre la aparición de una epidemia de neumonías severas de agente no identificado en Wuhan, provincia de China, y el día 8 de enero se identificó el virus llamado, nuevo coronavirus 2019 (2).

Para el 11 de marzo de 2020, la OMS después de 2 reuniones procede a la declaración de la pandemia, la propagación se hizo internacional y se registraban según el reporte de situación número 53, 125.260 casos y 4.613 muertes en China, y fuera de China 117 países reportaban 42.279 casos y 1.440 muertes, la pandemia está en pleno desarrollo, con crecimiento rápido en el resto del mundo, mientras China ya controla su primera ola epidémica, que se concentró en la Provincia de Hubei. A escala global, 65% y 69% de los casos y muertes en China (1, 2).

La pandemia ha alcanzado más de 23 millones de casos en sus primeros 6 meses de evolución, con una mortalidad sobre los 800.000 fallecidos, todas las regiones del planeta han sido afectadas, se ha presentado en olas epidémicas afectando las siguientes regiones del mundo Asia del Pacífico, Medio oriente, Europa, América del Norte y América Central, el Caribe y del Sur, con aumentos importantes en África y en el sureste asiático.

En los momentos que se escribe esta nota, la región de las Américas es la que más contribuye con casos y muertes, triplicando lo ocurrido en Europa, mientras que Asia del Pacífico inicia su segunda ola epidémica a costa de Filipinas (4).

El reporte de situación de la OMS 198 con fecha del 5 de agosto de 2020, nos da un primer reporte pormenorizado de la distribución casos confirmados por edad en el mundo desde febrero a julio de 2020 y se presentó la Tabla 1 (4).

**Tabla 1. COVID-19. Morbilidad por grupos de Edad. OMS, Agosto 2020**

Age groups (years)	Cases (%)
0-4	1.2%
5-14	2.5%
15-24	9.6%
25-64	64%
65-84	19.4%
85+	3.4%

Se observa que el grupo de edad más afectado fueron los adultos en edad productiva de 25 a 64 años de edad con 64% de todos los casos registrados, seguidos de los adultos de 65 a 84 años de edad, luego los adolescentes y jóvenes adultos de 15 a 24 años, 9,4%, seguidos por los mayores de 85 años, 3,4% y por último los niños en edad escolar y adolescentes tempranos 2,5% y 1,2%, para el último grupo 1,2% en los menores de 5 años.

- Se hace el comentario que los niños y los jóvenes son los que más han aumentado en los últimos meses, entre 6 y 7 veces sus proporciones iniciales, muy probable por el establecimiento de protocolos de atención más amplios a medida que se conocía más sobre la epidemia del nuevo coronavirus (SARS CoV-2) y su enfermedad COVID-19. Esta tendencia al aumento de los casos confirmados de niños, adolescentes y jóvenes adultos puede explicarse por, pero no se limita a, los siguientes factores:
- La detección temprana y las pruebas se centraron inicialmente en la identificación de casos con síntomas graves, que se observan con mayor frecuencia entre las personas mayores;
- Los cambios en las definiciones de casos y la conciencia general están llevando ahora a la detección de casos más leves, muchos de los cuales tienden a ser más jóvenes;
- Mayor disponibilidad de pruebas y laboratorios para el diagnóstico, lo que probablemente permitan un aumento de los exámenes en las comunidades,
- La epidemia se ha desplazado a través del tiempo hacia países con perfiles de edad más bajos, por ejemplo, países en desarrollo o países con poblaciones dormitorio de expatriados,
- El comportamiento de riesgo adoptado por muchos después de la flexibilización de los procedimientos de salud pública y las medidas sociales implementadas para reducir la propagación del virus, que pueden haber aumentado la transmisión entre la población más joven
- El confinamiento temprano de los niños por la suspensión de actividades escolares y las actividades limitadas donde solo los adultos salieran, más la cantidad de asintomáticos en síntomas leves pudieran contribuir a un subregistro en los niños. Hay más niños que adultos con infecciones asintomáticas, condiciones más leves, recuperación más rápida y mejor pronóstico. Algunas características de morbilidad oculta también traen dificultades para la identificación, prevención y control tempranos de COVID-19; por lo que el retraso en la reapertura de la escuela puede repercutir en la transmisión. (5, 6)

Al revisar las estadísticas de diferentes regiones del mundo sobre la afectación de la COVID-19 según grupos de edad, se consiguen varias estadísticas que muestran la carga de los infantes en cuanto a la enfermedad y su severidad. Según los datos de vigilancia europea (7) hasta la semana 29

y producidos el 25 de julio de 2020, Como pueden verse en los gráficos de la Figura 1:

- a) Todos los casos: la proporción de niños en la descomposición por grupos de edad y sexo, muestra claramente su reducido número en relación con los otros grupos de edad, los menores de 20 años tienen una proporción muy inferior al resto de los grupos.
- b) Casos moderados: similares al anterior, pero mayores proporciones en los grupos de menores de 20 años.
- c) y d) La proporción de niños menores y de adolescentes de 20 años es la menor de todos los grupos y se mantiene muy baja hasta llegar a los 50 años que aumenta de manera muy pronunciada.
- e) Defunciones: se observa que los grupos que mayor contribuyen son los mayores de 60 años de edad, especialmente los mayores de 80 años de edad que aportan más del 65% de las muertes.

Un dato interesante con respecto al sexo, es que la razón de hombre mujer es de 1,1, pero en los niños pasa a ser mayor en los varones hasta 4 veces en los fallecidos.

En cuanto a las tasas de hospitalización, gravedad y mortalidad según grupos de edad y sexo de los datos de Europa (Figura 2), se observa que las tasas de hospitalización de los niños son del 10% mientras que en los adolescentes de 10 a 19 años bajan a 3 a 4%, y luego comienzan a subir las tasas

con los grupos de edad, hasta alcanzar cifras tan elevadas de 30 al 40% en los grupos de mayores de 70 años. Los casos graves de hospitalizados alcanzan la tasa el 2-3% en menores de 10 años, bajan en los adolescentes de 10 a 19 años hasta un 1,5-2%, se mantienen las tasas de graves hospitalizados bajas hasta los 39 años de edad, cuando comienzan a subir, en buena parte a expensas de los varones, hasta alcanzar porcentajes de casos graves hospitalizados del 10% en los grupos de 60 y 70 años de edad (7).

Otro estudio norteamericano que involucro 14 estados (8) reveló, que la tasa acumulada de hospitalización asociada a COVID-19 entre niños menores de 18 años entre el 1 de marzo y el 25 de julio de 2020 fue de 8,0 por 100.000 habitantes, con la tasa más alta entre niños menores de 2 años (24,8). Entre el 21 de marzo y el 25 de julio, las tasas de hospitalización semanal aumentaron constantemente entre los niños (de 0,1 a 0,4 por 100.000, con un máximo semanal de 0,7 por 100.000). En general, los niños hispanos o latinos (hispanos) y los niños negros (negros) no hispanos tuvieron tasas acumuladas más altas de hospitalizaciones asociadas a COVID-19 (16,4 y 10.5 por 100.000, respectivamente) que los niños blancos (blancos) no hispanos (2.1). Entre 208 (36,1%) niños hospitalizados con revisión completa de la historia clínica, 69 (33,2%) ingresaron en una unidad de cuidados intensivos (UCI); 12 de 207 (5,8%) requirieron ventila-

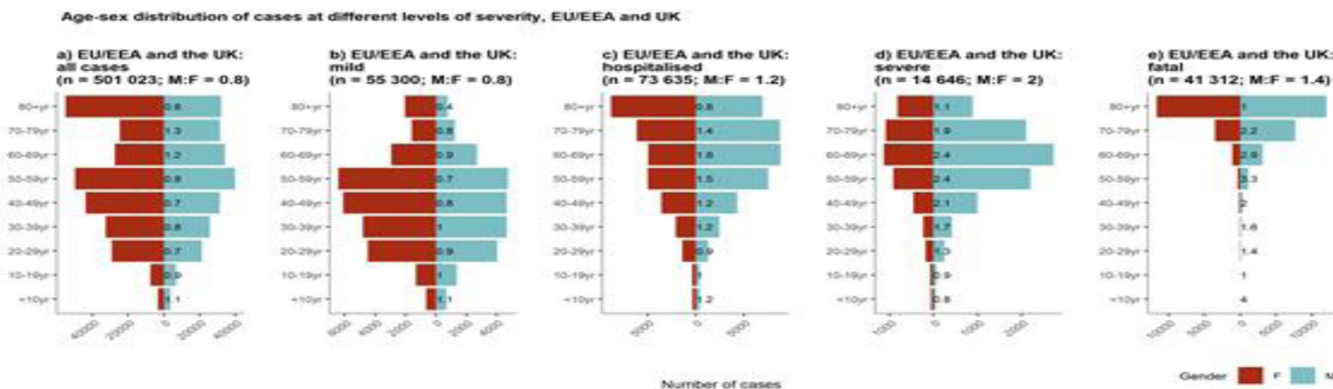


Figura 1. COVID-19, Distribución por edad y sexo, según estadio clínico y muerte. Estados Unidos y Reino Unido. 2020.

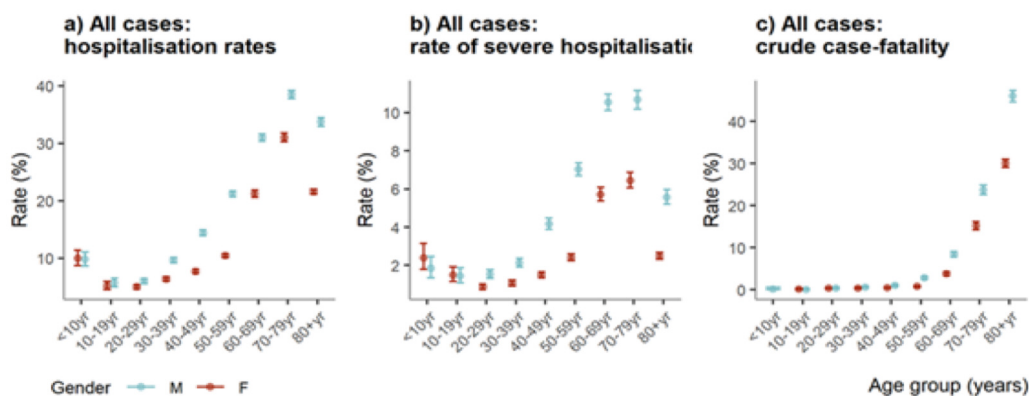


Figura 2. COVID-19, Distribución por edad y sexo, según estadio clínico y muerte. Estados Unidos y Reino Unido. 2020.

ción mecánica invasiva y un paciente murió durante la hospitalización. Aunque la tasa acumulada de hospitalización pediátrica asociada a COVID-19 sigue siendo baja (8,0 por 100.000 habitantes) en comparación con la de los adultos (164,5), las tasas semanales aumentaron durante el período de vigilancia, y uno de cada tres niños hospitalizados ingresó en la UCI, similar a la proporción entre los adultos. El seguimiento continuo de las infecciones por SARS-CoV-2 entre los niños es importante para caracterizar la morbilidad y la mortalidad. El refuerzo de los esfuerzos de prevención es esencial en entornos de congregación que sirven a los niños, incluidos los centros de cuidado infantil y las escuelas.

Al revisar las tasas de mortalidad europeas en el tiempo y específicamente el exceso de mortalidad para el período 2017 a 2020, y desagregar por la mortalidad de los niños menores de 15 años versus la mortalidad general (Figura 3), se observa como el exceso de mortalidad sobre la línea de aumentos sustancial sobrepasa durante todos los años en los meses de in-

vierno, e igual ocurre el año 2020, sin embargo hay un exceso de mortalidad sustancial para la semana 17 (marzo y abril), que se pudiera explicar por la epidemia de COVID-19 que afectó a Europa. Al hacer la misma curva, en los menores de 15 años se observa que se mantienen dentro de lo esperado, lo cual apoya las estadísticas de mortalidad y severidad del análisis hospitalario (7).

#### Exceso de mortalidad general vs. Niños.

Al analizar la estructura de edad y sexo de 67.180 casos COVID-19 confirmados y notificados en el sistema SIVEP-Gripe (9) reveló una alta proporción (44.027 (65,5%) de 67.180) de infecciones COVID-19 confirmadas en individuos de mediana o mayor edad (50 años de edad) y una proporción menor (1.454 (2,2%) de 67.180) en grupos de edad más jóvenes (20 años de edad) (Figura 4).

En total, 116 recién nacidos (1 mes de edad), 381 lactantes (1-12 meses de edad), 518 niños (1-12 años de edad) y

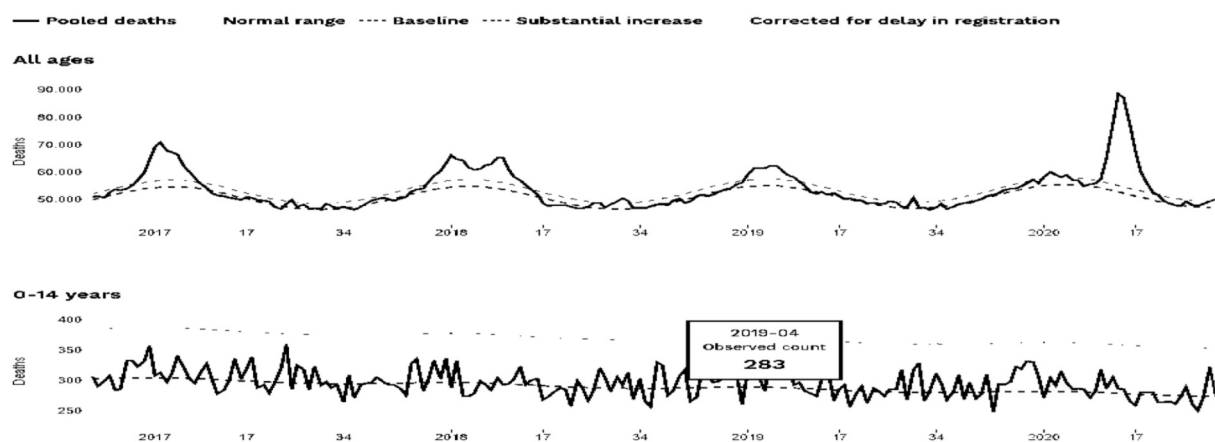


Figura 3. COVID-19, Distribución por edad y sexo, según estadio clínico y muerte. EuroMOMO. 2020.

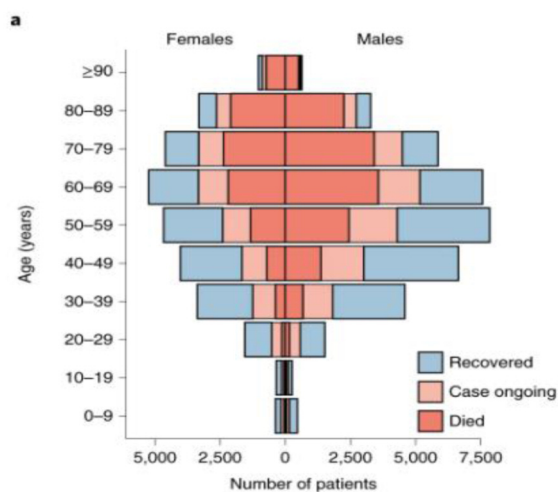


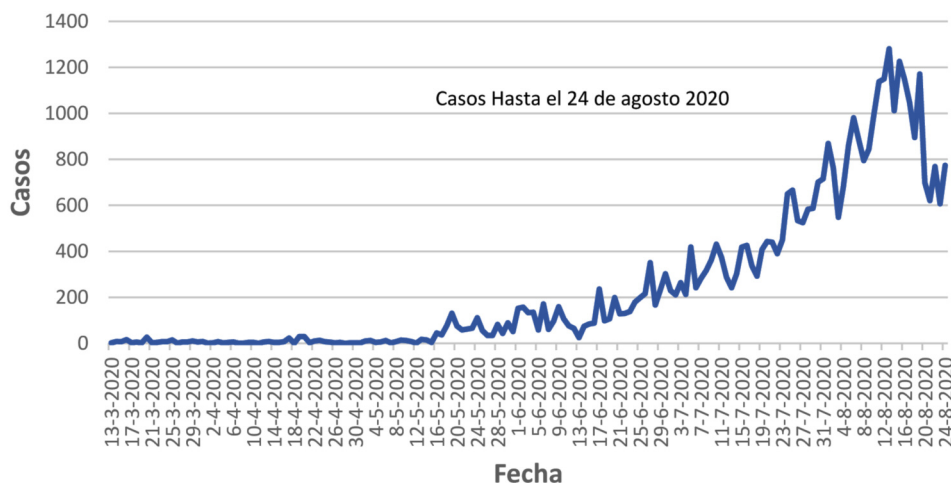
Figura 4. COVID-19, Estructura por edad-sexo y características clínicas de los casos confirmados de COVID-19 notificados en el sistema SIVEP-Gripe. Brasil 2020.

258 adolescentes (12-17 años de edad) fueron diagnosticados con COVID-19.

Las estadísticas de mortalidad presentadas por MMRW de los EEUU de Norteamérica (10), desde el 12 de febrero hasta el 18 de mayo de 2020, muestran que la mediana de edad es 78 años (IQ 68-87), y más del 79% en mayores de 65 años y el 30% en más de 85 años de edad, es decir, la mortalidad está concentrada en las personas de la tercera edad. Los niños menores de 18 años de edad, solamente se reportaron 16, es decir menos del 0,1%.

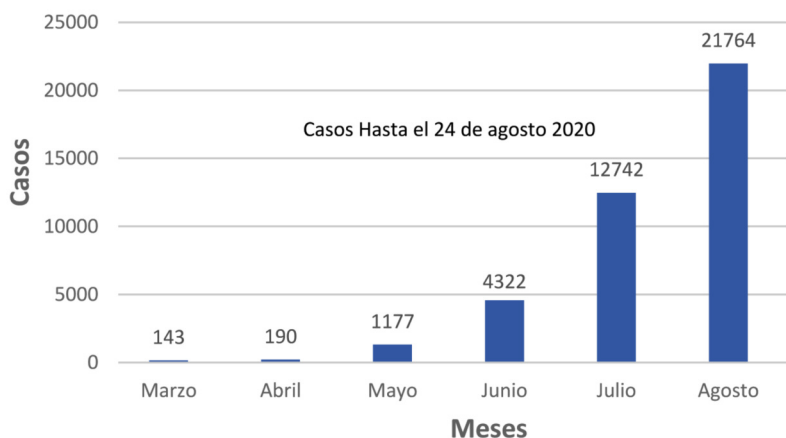
#### Situación Epidemiológica Nacional

El comportamiento epidemiológico del COVID-19 (Figura 5) en los primeros cuatro meses luego de la notificación oficial del primer caso, muestra una característica particular en el país. Con una incidencia baja y muy poco incremento en los dos primeros meses, letalidad alta las tres primeras semanas, incrementándose lenta y paulatinamente tanto



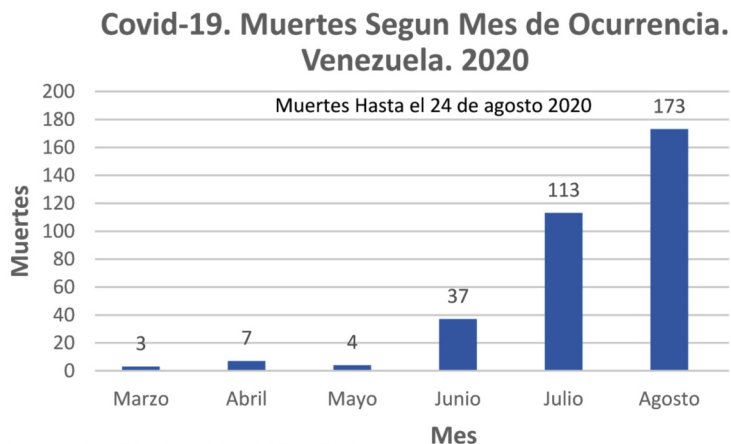
Fuente: Comision Presidencial Covid-19

**Figura 5. COVID-19, reporte diario de casos. Venezuela. Marzo – Agosto 2020.**



Fuente: Comision Presidencial Covid-19

**Figura 6. COVID-19, reporte mensuales de casos. Venezuela. Marzo – Agosto 2020.**



Fuente: Comision Presidencial Covid-19

**Figura 7. COVID-19, reporte mensuales de muertes. Venezuela. Marzo – Agosto 2020.**

los casos, como las defunciones a partir de la tercera semana de mayo. Tardanza de más de dos meses en iniciarse el ascenso de los casos, a diferencia de la rápida expansión de los casos y muertes en los países de Europa y luego en Norteamérica y resto de Latinoamérica (7, 11, 12, 13)

Hasta el 24 de agosto han sido reportado más de 40.000 casos, los primeros 10.000 casos en 123 días, los siguientes 10.000 casos para llegar a 20.000 en 19 días, para llegar a

30.000 en 11 días, igualmente para llegar a los 40.000 casos, aun cuando la tendencia indicaba que se iban a lograr en 6 días. De los 40.338 reportados por la Comisión Presidencial de Covid-19 el 54% se registraron en el mes de agosto.

Se han registrados 337 defunciones hasta el 24 de agosto, el 51,3% reportadas en el mes de agosto de 2020, con una letalidad de 0,83%. Ha habido controversia en el número de defunciones, por la tardanza en el reporte de resultado de PCR y la certificación de defunciones ocurridas antes de la recepción de los resultados o la ausencia de pruebas ante las evidencias clínica y epidemiológicas de ser Covid-19.

Probablemente entre los factores que influyeron en este comportamiento epidemiológico se encuentran la disminución del tránsito aéreo internacional, que ha venido ocurriendo en los últimos años con el retiro de líneas aéreas en su itinerario por Venezuela, las medidas tomadas por el gobierno en cuanto a distanciamiento social con suspensión de actividades escolares a todos los niveles y restricciones estrictas de las actividades económicas y laborales, el uso obligatorio del tapabocas desde el inicio de los primeros casos, medidas de control social en la movilización en todos los sectores, asociado a la disminución del suministro de gasolina. Por otra parte, la economía venezolana sustancialmente reducida en los últimos años, hace que las aglomeraciones de la población en sitios recreativos sean bajas o muy reducidas en comparación con épocas anteriores.

Otro factor que pudo haber estado influyendo en el número de casos fue el mecanismo de la búsqueda activa de los mismos y sus contactos, que dejó de ser un proceso meramente epi-

demiológico y de salud pública con protocolos bien precisos en la definición de casos, criterios de aislamiento y cuarentena, a ser una actividad de control social, así como a la poca capacidad inicial para realizar las pruebas diagnósticas por parte del único laboratorio a nivel nacional autorizado para realizar los diagnósticos por RTq PCR, sin todavía disponer de otros laboratorios regionales para su descentralización y apoyo. Como ya se comentó “las dificultades en el suministro de gasolina, más la suspensión del tránsito aéreo y terrestre” hace muy difícil que las muestras para el diagnóstico de COVID-19 de los lugares más lejanos del país pudiesen llegar oportunamente al laboratorio de referencia nacional (11, 14).

Coincidiendo con el inicio del incremento de los casos y muertes por COVID-19 y la llegada de gasolina importada, el gobierno establece un sistema de flexibilización de las actividades comerciales y la movilización de personas y el transporte, alternando con períodos de “cuarentena estricta” por horas y sectores en semanas alternas, con poco o ningún basamento técnico-epidemiológico (16).

De acuerdo a la Organización Panamericana de la Salud (OPS) (15) los indicadores enumerados a continuación son los que justifican un proceso de toma de decisiones relacionado con la disminución de las medidas de distanciamiento social a nivel comunitario:

1. Disminución continua, durante un período de al menos 14 días, de la incidencia de casos confirmados y probables, siempre que, durante ese período, los esquemas de vigilancia y muestreo permanezcan sin cambios, o la estrategia de muestreo se extienda a una mayor proporción de la población.
2. Aumento continuo, durante un período de al menos 14 días, de la proporción de casos confirmados y probables para quienes se realiza el rastreo de contactos.
3. Disminución continua, durante un período de al menos 14 días, de la proporción de casos confirmados y probables que no pudieron vincularse a ninguna cadena de transmisión conocida. Esto equivale a un aumento continuo de la proporción de casos que se pueden vincular a una cadena de transmisión conocida.
4. Disminución continua, durante un período de al menos 14 días, del número de muertes entre casos confirmados y probables, siempre que, durante ese período, los esquemas de vigilancia y muestreo permanezcan sin cambios, o la estrategia de muestreo se extienda a una mayor proporción de la población.
5. Disminución continua, durante un período de 14 días como mínimo, del exceso de mortalidad atribuible a COVID-19;
6. Proporción de muestras obtenidas en el marco de la vigilancia centinela de ILI y positivas para SARS-CoV-2 en pruebas moleculares inferiores al 5% durante un período de 14 días

Las consecuencias fueron el incremento sostenido de los casos y muertes para pasar de menos de 10 casos semanales

promedio hasta llegar a más de 1000 casos promedio diario en la última semana de registro del estudio, el 97,5% de los casos y el 96,4% de las muertes han ocurrido desde el inicio de la flexibilización implementada por el gobierno.

La distribución de los casos por grupos de edades presenta un atraso en su actualización de más de 1 mes, solo una tercera parte aparece reportado y disponible en las redes oficiales, con esa información el 6,7% de los casos son menores de 10 años y el 8,2% de 10 a 19 años, el 14,9% son menores de 20 años.

### **Características epidemiológicas tiempo, lugar y persona.**

**Tiempo:** La presencia del SARS COV 2, se confirma en nuestro país en un paciente con Infección Respiratoria Aguda (IRA) grave el 13 de marzo del presente año según aviso oficial (8), aunque según Sánchez et al (16) afirma que el primer caso detectado inicio síntomas el 21 de febrero. Durante los primeros meses de la epidemia su comportamiento epidemiológico fue en forma de brotes aislados, explicados estos por la llegada de personas de fuera del país (17).

Entre los meses de Marzo y Abril conocimos de una frecuencia muy baja con números que no superan un dígito (menos de 10 casos diarios), hasta pasar a dos cifras por largo tiempo, en resumen se denuncian y conocen de 143 casos en el mes de Marzo, 190 en Abril, para alcanzar algo más mil cien casos en Mayo, cuatro mil en Junio y sorprendentemente saltamos a casi trece mil en Julio y finalizada la tercera semana de Agosto fecha para cuando se produce este artículo, ya superaba en un 60% el total del mes anterior.

**Lugar:** Comienzan a verse focos en diversas entidades federales, principalmente en los estados fronterizos por individuos procedentes de Colombia, Brasil y de otros más lejanos; como Perú, Ecuador, y de algunos países europeos. En pocas semanas se establece la transmisión comunitaria hasta alcanzar en pocos meses todos los estados, con importantes brotes en Nueva Esparta, Táchira, Zulia, Apure y Bolívar. Para el 24 de agosto, la incidencia acumulada por 100.000 habitantes a nivel nacional fue de 134 x 105, con el estado La Guaira y el Distrito Capital con la tasa de incidencia más elevada, 631 y 539 casos por 105, siguiéndole Apure, Táchira y Miranda, por encima de la tasa de incidencia nacional.

Desde el punto de vista de lugar se distribuye en todo el territorio nacional, y se han detectado casos confirmados en todas las entidades nacionales, e incluso en las dependencias nacionales, donde se inició un brote (Archipiélago Los Roques). Ha ocurrido la frecuencia de casos con predominancia en sitios urbanos, de brotes y más acentuado en comunidades con sitios concurridos como mercados y transporte público.

**Personas:** En cuanto a la mortalidad, se denuncian: 3 en marzo, 7 en abril, 4 en mayo, 37 en junio, 113 en julio y 173 hasta el 24 de agosto, de las cuales setenta (16%) corresponden al personal de salud, lo que constituye el mayor número

en América Latina junto con Perú, y otros continentes como Europa. Básicamente, esta morbi-mortalidad se puede explicar entre otras causas a que estamos en la etapa de la epidemia conocida como de “aumento exponencial de la curva”, fenómeno observado en otros países y en desarrollo actualmente en el país, con fuertes expectativas de un incremento exponencial de los casos y de las defunciones en las próximas ocho (8) semanas, según los modelos matemáticos disponibles (18, 19).

Si bien el ochenta (85% de los casos denunciados en Venezuela corresponden a los mayores de 20 años, conocemos de un 6 % de casos en las edades pediátricas, distribuidos en 9 % en menores de diez años e igual distribución para el grupo de 10 a 19 años, sin diferencia de cuanto al género. La importancia epidemiológica de este importante grupo humano, está centrada en la explicación de una mayor difusión y transmisión de la enfermedad ya que los menores de 18 años, presentan una mayor carga viral en el aparato respiratorio superior (20)

Es oportuno señalar el incremento en la aparición del Síndrome Insuficiencia Multiorgánica descrito asociado al SARS COV 2 en la población infantil, pero este tema será tratado en otro capítulo de este consenso, pero que tiene importancia epidemiológica ya que es descrito con una frecuencia más alta a la descrita en otras latitudes y aún está en evaluación y estudio (21).

### **Características Epidemiológicas en Niños y Adolescentes**

El COVID-19, se observa con menos frecuencia en los niños, que tienden a presentar síntomas más leves y tienen un mejor resultado general que los adultos (22 -27). Los síntomas notificados con más frecuencia en los niños son fiebre y tos. Se han informado infecciones asintomáticas en niños en diversos contextos, importante en el papel de los niños en la transmisión del Covid-19 (28, 29).

Se ha informado de enfermedades graves o críticas entre el 2,5% y el 5% de los casos pediátricos de China y, más recientemente, el 4% de los casos fueron, tan graves o críticos, según se informa en una revisión sistemática y un metaanálisis de 4.857 y 2.855 niños, respectivamente. Se ha sugerido que las condiciones médicas preexistentes son un factor de riesgo de enfermedad grave e ingreso en la UCI en niños y adolescentes (24, 29 - 31).

Varios países afectados por la pandemia COVID-19 notificaron casos de niños que fueron hospitalizados en unidades de cuidados intensivos debido a un síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico poco común (PIMS) o síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C) caracterizado por una enfermedad sistémica que implica fiebre persistente, inflamación y disfunción orgánica tras la exposición al SARS- CoV-2(30 -32). También se han notificado pacientes pediátricos con afectación cardiovascular concretamente miocarditis, así como con disfunción renal (32 - 37).

Se ha informado de transmisión perinatal, pero la ruta de transmisión exacta (por ejemplo, transplacentaria, transuterina o ambiental) no está clara. Se han notificado resultados positivos de RT-PCR de muestras de placenta, sin infección en los recién nacidos. Un informe de caso de Irán mostró resultados positivos de RT-PCR en el líquido amniótico y los hisopos nasofaríngeos del recién nacido (tomados 24 horas después del nacimiento), y resultados negativos de la secreción vaginal de la madre, la sangre del cordón umbilical y los hisopos nasofaríngeos del recién nacido (tomados inmediatamente después del nacimiento) (38-40).

Un informe reciente demostró la posible transmisión transplacentaria del SRAS-CoV-2 en un recién nacido de una madre infectada en su último trimestre y que presenta síntomas neurológicos.

Los lactantes y los recién nacidos se han descrito como más vulnerables al COVID-19 grave que otros grupos pediátricos en revisiones recientes de la literatura [3,6,43], aunque en la mayoría de los casos se ha informado una tasa de mortalidad baja (0,006%) con resultados favorables para este grupo (29, 41, 42).

También se han notificado infecciones asintomáticas en lactantes y recién nacidos, de los cuales el 16% eran asintomáticos en una revisión de 160 lactantes con COVID-19 confirmado. Dos estudios informaron un aumento de los niveles de anticuerpos IgM e IgG contra el SARS-CoV-2 en neonatos nacidos de casos maternos confirmados de COVID-19 (28, 43).

Hay datos limitados para evaluar el papel de la lactancia materna en la transmisión. Sólo un estudio ha informado resultados positivos de RT-PCR en la leche materna de una madre con COVID-19 leve Sólo un estudio ha informado resultados positivos de RT-PCR en la leche materna de una madre con COVID-19 leve (44).

### **Modo de Transmisión**

El COVID-19 se propaga principalmente a través del contacto cercano de persona a persona. Algunas personas que no presentan síntomas pueden propagar el virus. Todavía seguimos aprendiendo acerca de cómo se transmite el virus y sobre la gravedad de la enfermedad que causa.

#### **Propagación de persona a persona**

Se piensa que el virus se propaga principalmente de persona a persona.

- Personas en contacto directo con secreciones infectantes
- Entre personas que están en contacto cercano (a una distancia de hasta aproximadamente 2 metros).
- A través de gotitas respiratorias que se producen cuando una persona infectada tose, estornuda o habla.
- Estas gotitas pueden terminar en los ojos, la boca o en la nariz de quienes se encuentran cerca o posiblemente ser inhaladas y llegar a los pulmones.
- Las personas sin síntomas pueden propagar el

## COVID-19.

El virus se propaga fácilmente entre las personas en contacto directo y cercano.

El virus puede propagarse de otras maneras indirectas, podría ser posible que una persona se infecte por el COVID-19 al tocar una superficie u objeto que tenga el virus y luego se toque la boca, la nariz o los ojos. No se cree que esta sea la principal forma de propagación del virus, pero aún se está aprendiendo acerca de cómo se propaga el virus (45).

Una carta publicada por dos expertos y avalada por otros 239 científicos en la que se insiste que la transmisión por gotas o por fómites no explica suficientemente todos los contagios, proponiendo un modelo de microgotas en dispersión del virus, en especial y más frecuente en espacios cerrados y no ventilados, ha hecho que la Organización Mundial de la Salud modifique su posición inicial con relación a la importancia de este mecanismo de transmisión en la actual pandemia. Esto implica que, además, de extremar el uso de las mascarillas, de la distancia social y del lavado de manos y la higiene general, debemos prestar una atención adicional a los patrones de circulación del aire en interiores, con ventilación frecuente de estos espacios para asegurar la renovación del aire, mantenimiento riguroso de los filtros de aire acondicionado, así como, reducir al mínimo el aforo de personas en estos espacios cerrados (46, 47).

Un estudio realizado en China demostró que el SARS-CoV-2 puede existir en el tracto gastrointestinal de los niños durante más tiempo que en el sistema respiratorio. La diseminación persistente del SARS-CoV-2 en las heces de los niños infectados plantea la posibilidad de que el virus se transmita a través de fómites contaminados. Deben realizarse esfuerzos masivos a todos los niveles para prevenir la propagación de la infección entre los niños después de la reapertura de jardines de infancia y escuelas. (48)

### Periodo de Incubación

El período de incubación de COVID-19, tiempo entre la exposición al virus y la aparición de los síntomas, se estima actualmente entre uno y 14 días. El virus se puede transmitir cuando las personas infectadas presentan síntomas como tos. También hay alguna evidencia que sugiere que la transmisión puede ocurrir de una persona infectada incluso dos días antes de mostrar los síntomas; sin embargo, persisten las incertidumbres sobre el efecto de la transmisión por personas asintomáticas (49).

Las estimaciones actuales sugieren un período de incubación medio de cinco a seis días para COVID-19, con un rango de dos a 14 días. Los estudios de modelización sugieren que el período de incubación puede ser desde 2,3 días (IC del 95%, 0,8-3,0 días) antes de la aparición de los síntomas y hasta 14 días (50).

### El período de transmisibilidad

El período de transmisibilidad puede comenzar uno o dos

días antes de que aparezcan los síntomas, pero es probable que las personas sean más infecciosas durante el período sintomático, incluso si los síntomas son leves y muy inespecíficos. Ahora se estima que el período infeccioso dura entre 7 y 12 días en los casos moderados y hasta dos semanas en promedio en los casos graves (51).

### Los Niños como potenciales transmisores de Incubación SARS-CoV-2

En un estudio realizado en un hospital de Illinois, Chicago (20), que incluyó a individuos menores de 1 mes a 65 años que dieron positivo para SARS-CoV-2, divididos en tres grupos, menores de cinco años, de 5 a 17 años y de 18 a 65 años, en los que se le registraron valores de umbral de ciclo de amplificación de PCR (TC), donde los valores más bajos indican mayores cantidades de ácido nucleico viral.

Se encontró valores de TC medianos similares (rango intercuartil) para niños mayores (11,1 [6,3-17,7]) y adultos (11,0 [6,3-17,5]). Mientras, en los niños pequeños tenían valores de TC significativamente más bajos (rango intercuartil) (6,5 [4,8-12,0]), lo que indica que los niños pequeños tienen ácido nucleico equivalente o más viral en sus vías respiratorias superiores en comparación con niños mayores y adultos. Estas diferencias observadas en los valores medios de TC entre niños pequeños y adultos se aproximan a una cantidad de 10 a 100 veces mayor de SARS-CoV-2 en las vías respiratorias superiores de los niños pequeños. Los niños pequeños pueden ser potencialmente factores importantes que propagan el SARS-CoV-2 en la población general, como se ha demostrado con el virus respiratorio sincitial, donde los niños con altas cargas virales son más propensos a transmitir la infección (20).

### Vigilancia Epidemiológica

La dinámica de una epidemia, no se basa en un simple conteo de los casos, se busca y pretende conocer los portadores y los casos (personas que tienen el virus) a los fines de definir y poner en práctica las medidas preventivas en los contactos y asociados, y este es precisamente el punto más álgido de la pandemia en nuestro país. Tenemos que tomar acciones y medidas en forma científica y técnicas reconocidas para poder controlar o romper los mecanismos de transmisión de cada brote comunitario y la sumatoria de ellos determinará el control de la enfermedad (52).

La vigilancia epidemiológica representa una herramienta sumamente valiosa para el monitoreo de la aplicación de las medidas de control sobre la situación de salud tanto el escenario epidémico como no epidémico: de igual manera con el uso de técnicas analíticas comparando la situación observada con la que se debe esperar si las medidas de control resultaron eficaces. se debe elaborar un informe técnico consistente, comprensible y convincente que documente el proceso y su contexto, que represente un documento científico de comunicación de conocimiento a organismos e insti-



tuciones con responsabilidad y competencia en salud pública y de docencia. debe evaluarse la necesidad de compartir la información con funcionarios públicos, la prensa, el público y la población afectada por el brote; en general los medios de comunicación pueden ser un poderoso medio para compartir la información acerca de la investigación con el público y diseminar información oportuna acerca del curso de los acontecimientos (17).

Es imperativo y esencial, incorporar todos los elementos de la vigilancia epidemiológica a los fines de evaluar si las medidas de prevención y control implementadas fueron las más adecuadas. El conocimiento de la información (datos), el análisis, interpretación de los mismos y las acciones para cada etapa o abordaje que se hace de la observación, y que debe ser la guía para la (s) acción (es) que los médicos, llevan a cabo frente a los problemas de la comunidad, es decir: decidir y hacer recomendaciones con elementos objetivos y científicos, y para que ello sea posible, deben existir y exigir algunos atributos a los "datos", entre los cuales destacan: completo, objetivo, confiable, oportuno, fidedigno, exacto y válido, que en estos momentos no están disponibles para contribuir en forma más efectiva para detectar los cambios agudos en la ocurrencia y distribución de la enfermedad, poder planificar programas y sobre todo evaluar las medidas de prevención y control (17, 53 - 56).

#### **Programa de prevención y control, políticas públicas**

Hasta el día de hoy solo se debe promover lo aceptado y avalado científicamente en cuanto a las mejores acciones o medidas preventivas, ejemplo de ellas:

1. Educación y Promoción de la Salud, con mensajes sencillos y claros
2. Medidas de barrera físicas (tapa bocas y lentes, caretas, etc.) OPS (55).
3. Lavado frecuente y correcto de las manos (56).
4. Distanciamiento Social: también llamado "distanciamiento físico", consiste en mantener una distancia segura entre una persona y otras personas que no pertenecen a su hogar. Para poner en práctica el distanciamiento físico o social, se debe mantener una distancia de al menos 1,5 a 2 metros (la longitud aproximada de 2 brazos extendidos) con respecto a otras personas que no son miembros de su hogar, tanto en espacios interiores como al aire libre (57).
5. Aislamiento: significa la separación de los demás de personas enfermas o infectadas durante el máximo periodo de transmisibilidad (58), con el objeto de prevenir la propagación de una infección y/o contaminación. En esta pandemia, se adopta para separar a las personas infectadas por SARS-CoV-2, de otras personas que no están infectadas. Las personas en aislamiento deben quedarse en sus casas hasta que sea seguro estar en contacto con otras personas. En el hogar, cualquier persona enferma o infectada debe separarse de las demás

personas y permanecer en una habitación o área específica "para enfermos" y usar un baño separado (si está disponible) (59, 60).

6. Cuarentena: Es la restricción de las actividades y/o la separación de personas que no están enfermas, durante el máximo periodo de incubación para determinar si ha habido infección o contagio (58), de un individuo respecto al cual se tienen sospechas, de forma tal que se prevenga la posible propagación de la infección (59). La cuarentena sirve para que una persona que pudo haber estado expuesta al COVID-19 se mantenga alejada de otras personas. Ayuda a prevenir la propagación de la enfermedad, que puede producirse antes de que una persona sepa si está enferma o infectada por el virus sin tener síntomas. Las personas en cuarentena deben quedarse en sus casas, mantenerse alejadas de otras personas, monitorear su salud y seguir las instrucciones de su servicio de salud local.

#### **Uso de Mascarillas en Niños**

Las mascarillas están recomendadas por ser una barrera física que ayuda a evitar que las gotitas respiratorias viajen por el aire hasta otras personas cuando las personas que usan las mascarillas tosen, estornudan, hablan o alzan la voz. A esto se le llama control de fuentes de infección. Existe una gran controversia entre los pediatras, pero en general recomiendan que todas las personas de 2 años de edad o más deben usar mascarillas en entornos públicos y al estar con personas que no son miembros de su hogar, especialmente cuando sea difícil mantener otras medidas de distanciamiento social.

Las mascarillas NO deben ser usadas por niños menores de 2 años de edad ni por personas que tengan dificultad para respirar, o que estén inconscientes, incapacitadas o no sean capaces de quitárselas sin ayuda.

#### **Propuesta de un Programa de Prevención y Control**

Dada la imposibilidad de reducir a las personas susceptibles a través de estrategias de vacunación, así como la eliminación del agente infeccioso a través del tratamiento específico de los casos y de la quimioprofilaxis a los portadores y contactos. La reducción de la velocidad de la curva epidémica debe ocurrir a través de acciones como el aislamiento social y físico, además, de la construcción de políticas públicas destinadas a proteger a los trabajadores y ampliar la inversión en el sector de la salud como medidas urgentes y altamente necesarias (62).

Un programa de control para estos casos, debe contemplar (63):

- La creación de una Comisión de Prevención y Control de COVID-19, compuesto por un equipo técnico del más alto nivel, representativo de las distintas áreas de trabajo que tienen que ver con el control de esta enfermedad, coordinado por la Dirección de Epidemiología del Ministerio del Poder Popular para la Salud, por su

- experiencia y formación en el control de epidemias, así como por el Centro Nacional de Enlace para el Reglamento Sanitario Internacional, con la autoridad, responsabilidad y recursos suficientes para el desarrollo de todas las actividades de prevención y control.
- La Vigilancia Epidemiológica, considerada como el seguimiento, recolección sistemática, análisis e interpretación de datos sobre eventos de salud o condiciones relacionadas para ser utilizados en la planificación, implementación y evaluación de programas de salud pública, incluyendo como elemento básico la disseminación de dicha información a los que necesitan conocerla. Es fundamental para el conocimiento de la situación epidemiológica del COVID-19, así como establecer con mejor criterio las medidas de prevención y control y la evaluación constante de la aplicación de las mismas.
  - El Diagnóstico de Laboratorio, pieza fundamental dentro de la Vigilancia Epidemiológica. El permite conocer el inicio de la pandemia, la tendencia de su comportamiento epidemiológico y la confirmación de la ausencia de la enfermedad. Una red eficiente de laboratorio que permita el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno de los casos, la aplicación adecuada de las medidas de aislamiento de los casos y cuarentena de los contactos y las medidas de distanciamiento social necesarias para disminuir su transmisión en la comunidad.
  - La Investigación de Brotes, componente importante y desafiante de la epidemiología y la salud pública, ayudan a identificar la fuente de brotes en curso y prevenir los casos adicionales, aumenta nuestro conocimiento de la enfermedad, proveen adiestramiento epidemiológico y fomentan la cooperación entre las comunidades clínicas y de salud pública. La razón más imperiosa para investigar un brote de cualquier enfermedad que ha sido detectado es que la fuente de infección puede continuar presente; por lo que, al identificar la fuente de infección, podemos prevenir casos adicionales y los resultados de la investigación pueden conducir a recomendaciones o estrategias para la prevención de futuros brotes similares. Un plan de trabajo que pueda incluir: a) actividades de formación epidemiológica, b) una red de vigilancia epidemiológica para la detección temprana de los brotes, c) la organización del trabajo de campo mediante el establecimiento de una definición operacional de caso, la búsqueda activa de casos y los contactos, caracterización epidemiológica del brote en tiempo, lugar y persona, d) la generación de hipótesis y adopción de medidas de control inmediato, e) evaluación de las hipótesis aplicando métodos analíticos para la identificación de factores de riesgo, f) la ejecución de medidas de control específicos, g) la evaluación de las medidas de control y h) la preparación del informe técnico de investigación de campo (17).
  - La Atención Médica, piedra angular para lograr que las complicaciones, secuelas y la letalidad por COVID-19 sea lo más baja posible, garantizando en función del nivel de complejidad y áreas afectadas, la organización de una red de atención médica que permita el adiestramiento al equipo de salud en la atención de los pacientes y de su protección adecuada para no convertirse en fuente de infección para sus compañeros de trabajo y familiares, apoyados por una buena red de laboratorios, insumos hospitalarios, agua y jabón en cantidad suficiente y equipos de protección personal en cantidad y calidad adecuadas (17).
  - Medidas de Saneamiento Ambiental. Es esencial el mantenimiento de condiciones de limpieza e higiene en los establecimientos de salud por todos los medios posibles. Es básico contar con la infraestructura sanitaria que garantice un suministro de agua potable al recinto hospitalario en todas sus áreas de trabajo, contar con un sistema de drenaje de aguas grises y negras, seguro y en pleno funcionamiento, y un sistema de recolección de desechos infecciosos con su disposición final de tratamiento, preferible de incineradores sanitarios. Además, se debe contar con los dispositivos y el mobiliario sanitarios en buen estado de funcionamiento, y contar con todos los equipos e insumos de limpieza e higiene. En resumen, los establecimientos de atención sanitaria deben cumplir con las “Normas básicas de higiene del entorno en la atención sanitaria” de la OMS del año 2016. Las condiciones de nuestros hospitales son preocupantes, la última encuesta refiere que el déficit de agua y de insumos para el saneamiento es crítica, tanto en calidad como la frecuencia en el suministro. Es necesario garantizar los servicios e insumos en los establecimientos de salud (14, 52).
  - Educación para la Salud. Partiendo del principio de atención primaria, como es darle las herramientas a la comunidad para que participe en la solución de sus problemas de salud. La estrategia educativa permitirá una actitud adecuada y oportuna en primer lugar para prevenir enfermarse y luego las medidas necesarias para recibir un tratamiento oportuno y no ser una fuente de disseminación de la infección (14).

## REFERENCIAS

1. Rodríguez-Morales AJ, Sánchez-Duque JA, Hernández Botero S, Pérez-Díaz CE, Villamil-Gómez WE, Méndez CA. et al. LAN COVID-19. Preparation and control of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Latin America. [Citado el 8 de mayo de 2020] *Acta Med Peru*. [Internet]. 2020 Mar.18;37(1):3. Disponible en: <http://54.39.98.165/index.php/AMP/article/view/909>
2. Palacios Cruz M, Santos E, Velázquez Cervantes M.A., León Juárez M. COVID-19, una emergencia de salud pública mundial [Citado el 8 de mayo de 2020] *Rev Clin Esp*. [Internet]. 2020 21 April 2020, <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.03.001>

3. Nazrul I, Sharp S, Chowell G, Shabnam S, Kawachi I, Lacey B. et al. Physical distancing interventions and incidence of coronavirus disease 2019: natural experiment in 149 countries *BMJ* 2020;370:m2743. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2743>
4. Organización Mundial de la Salud (OMS). Situation report – 198. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) 5 August 2020. Disponible en: [https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200805-covid-19-sitrep-198.pdf?sfvrsn=f99d1754\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200805-covid-19-sitrep-198.pdf?sfvrsn=f99d1754_2)
5. Zhen-Dong Y, Gao-Jun Z, Run-Ming J, Zhi-Sheng I, Zong-Qi D, et al. Clinical and transmission dynamics characteristics of 406 children with coronavirus disease 2019 in China: A review. *J Infect* 2020; Vol 81 (2): e11 e15. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.030>
6. Kim S, Kim YJ, Peck KR, Jung E. School Opening Delay Effect on Transmission Dynamics of Coronavirus Disease 2019 in Korea: Based on Mathematical Modeling and Simulation Study. *J Korean Med Sci.* 2020;35(13):e143. Published 2020 Apr 6. doi:10.3346/jkms.2020.35.e143
7. European Mortality Monitoring Project (EuroMOMO) Graphs and maps. Week 29, 2020. Produced on 25 July 2020 at 18.00. Disponible en: <https://debe.serwww.euromomo.eu/graphs-and-maps>
8. Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Kambhampati A, Chai SJ, Reingold A. Hospitalization Rates and Characteristics of Children Aged <18 Years Hospitalized with Laboratory-Confirmed COVID-19 — COVID-NET, 14 States, March 1–July 25, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:1081–1088. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6932e3>
9. de Souza WM, Buss LF, Candido DDS, Carrera JP, Li S, Zarebski AE et al. Epidemiological and clinical characteristics of the COVID-19 epidemic in Brazil. *Nat Hum Behav* 4, 856–865 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41562-020-0928-4>
10. Wortham JM, Lee JT, Althomsons S, Latash I, Davidson A, Guerra K et al. Characteristics of Persons Who Died with COVID-19 — United States, February 12–May 18, 2020. *MMWR / July 17, 2020 / Vol. 69 / No. 28*
11. Blog de la Patria. COVID-19. Estadísticas de Venezuela. [Citado el 15 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://covid19.patria.org.ve/>
12. The Johns Hopkins Coronavirus Resource Center (CRC). COVID-19 Dashboard. [Citado el 13 de julio de 2020]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
13. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Brote por Enfermedad por Coronavirus, COVID-19. [Citado el 13 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/coronavirus/brote-enfermedad-por-coronavirus-covid-19>
14. D'Suze C., Fernandez M. Epidemiología del COVID-19 en Venezuela, a seis meses de la denuncia de los primeros casos en China, en prensa, *Gaceta Médica de Caracas*.
15. OPS/OMS. Consideraciones sobre ajustes de las medidas de distanciamiento social y las medidas relacionadas con los viajes en el contexto de la pandemia por COVID-19, 24 de abril 2020, [PDF] [Citado el 8 de junio de 2020]. Disponible en: [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52406/OPS-PHECPCOVID-19200027\\_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52406/OPS-PHECPCOVID-19200027_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
16. Sánchez Barajas D, Maita Blanco E, Garrido Urdaneta F, García Rojas J. Análisis Epidemiológico de COVID-19. *República Bolivariana de Venezuela. Observador Del Conocimiento*, 5(2), 32-52. Recuperado a partir de [http://www.oncti.gob.ve/ojs/index.php/rev\\_ODC/article/view/45](http://www.oncti.gob.ve/ojs/index.php/rev_ODC/article/view/45)
17. D'Suze C, Fernández Silano M, Márquez B. La Investigación de Brotes Capítulo 23, En: Echezuría Marval L, Fernández Silano M, Rísquez Parra A, Rodríguez-Morales A. Editores. *Temas de epidemiología y salud Pública*. Primera Edición. Caracas: Ediciones de la Biblioteca, EBUC, Universidad Central de Venezuela; 2013. P. 513-26. Tipo de publicación: Capítulo de Libro
18. Academia de Ciencias Naturales Físicas Químicas y Matemáticas. Estado actual de la epidemia de la COVID-19 en Venezuela y sus posibles trayectorias bajo varios escenarios. Disponible en: <https://acfiman.org/2020/05/08/estado-actual-de-la-epidemia-de-la-covid-19-en-venezuela-y-sus-posibles-trayectorias-bajo-varios-escenarios/>
19. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) is an independent global health research center at the University of Washington. COVID-19 Projection for Venezuela [https://covid19.healthdata.org/venezuela-\(bolivarian-republic-of\)](https://covid19.healthdata.org/venezuela-(bolivarian-republic-of))
20. Heald-Sargent T, Muller WJ, Zheng X, Rippe J, Patel AB, Kocielek LK. Age-Related Differences in Nasopharyngeal Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Levels in Patients With Mild to Moderate Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Pediatr.* Published online July 30, 2020. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.3651 <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2768952>
21. ECDC. Epidemiología del Covid-19. Disponible en <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/epidemiology>
22. ECDC. Epidemiología del Covid-19, Perfiles Demográficos, Niños, disponible en <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/epidemiology>
23. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). COVID-19 Surveillance Report, Week 27 [Internet]. Stockholm: ECDC; 2020 [Citado el 21 julio 2020]. Disponible en: <http://covid19-surveillance-report.ecdc.europa.eu>
24. Mantovani A, Rinaldi E, Zusi C, Beatrice G, Saccomani MD, Dalbeni A. Coronavirus disease 2019 (COVID19) in children and/or adolescents: a meta-analysis. *Pediatric Research.* 2020;1-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3255539/>
25. Patel NA. Pediatric COVID-19: Systematic review of the literature. *American journal of otolaryngology.* 2020;41(5): 102573. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32531620/>
26. Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, Bruno R, Perlini S, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Children and Adolescents: A Systematic Review. *JAMA Pediatr.* 2020. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2765169>
27. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020 Jun;109(6):1088-95. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32202343/>
28. Raba AA, Abobaker A, Elgenaidi IS, Daoud A. Novel coronavirus infection (COVID-19) in children younger than one year: A systematic review of symptoms, management and outcomes. *Acta Paediatr.* 2020 Jun 17 ) disponible: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/apa.15422>
29. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julían A, Lanasa M, Lancelli L, Calò Carducci FI, et al. COVID19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *The Lancet Child & Adolescent Health.* 2020. Disponible en: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanchi/PIIS2352-4642\(20\)30177-2.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanchi/PIIS2352-4642(20)30177-2.pdf)
30. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics.* 2020 Jun;145(6).,orld Health Organization (WHO).

- Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Geneva2020 [21 July 2020]. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
31. Meena J, Yadav J, Saini L, Yadav A, Kumar J. Clinical Features and Outcome of SARS-CoV-2 Infection in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *Indian Pediatrics*. 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32583808/>
  32. World Health Organization (WHO). Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19 [Internet]. Geneva: WHO; 2020 [Citado el 21 julio 2020]. Disponible en <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-withcovid-19>
  33. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet (London, England)*. 2020 23;395(10237):1607-8. Scientific advice - Public health guidance ECDC template Version April 2015 disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32386565/>
  34. Rowley AH. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nature reviews Immunology*. 2020;1-2. ) ( Simpson JM, Newburger JW. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children in Association with COVID19. *Circulation*. 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7296515/>
  35. Del Barba P, Canarutto D, Sala E, Frontino G, Guarneri MP, Camesasca C, et al. COVID-19 cardiac involvement in a 38-day old infant. *Pediatric Pulmonology*. 2020 5(8):1879-81. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7323066/>
  36. Rodriguez-Gonzalez M, Rodríguez-Campoy P, Sánchez-Códez M, Gutiérrez-Rosa I, Castellano-Martinez A, Rodríguez-Benítez A. New onset severe right ventricular failure associated with COVID-19 in a young infant without previous heart disease. *Cardiology in the young*. 2020;1-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7324758/>
  37. Stewart DJ, Hartley JC, Johnson M, Marks SD, du Pré P, Stojanovic J. Renal dysfunction in hospitalised children with COVID-19. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7295466/>
  38. Della Gatta AN, Rizzo R, Pilu G, Simonazzi G. COVID19 during pregnancy: a systematic review of reported cases. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Apr 17. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32311350/>
  39. Penfield CA, Brubaker SG, Limaye MA, Lighter J, Ratner AJ, Thomas KM, et al. Detection of SARS-COV-2 in Placental and Fetal Membrane Samples. *American journal of obstetrics & gynecology MFM*. 2020 May 8:100133. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32391518/>
  40. Zamaniyan M, Ebadi A, Aghajanpoor S, Rahmani Z, Haghshenas M, Azizi S. Preterm delivery, maternal death, and vertical transmission in a pregnant woman with COVID-19 infection. *Prenat Diagn*. 2020 Apr 17;n/a(n/a). disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32304114/>
  41. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, Do Cao J, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nature Communications*. 2020 2020/07/14;11(1):3572. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7360599/>
  42. Yu Y, Chen P. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Neonates and Children From China: A Review. *Frontiers in Pediatrics*. 2020;8:287. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7243210/>
  43. Wang S, Guo L, Chen L, Liu W, Cao Y, Zhang J, et al. A case report of neonatal COVID-19 infection in China. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020 Mar 12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32161941/>
  44. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA*. 2020. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763853>
  45. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Enfermedad del Coronavirus 2019, Covid-19, Cómo se propaga el COVID-19. Disponible en <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/how-covid-spreads.html> )
  46. Morawska L, Milton D. Es hora de abordar la transmisión aérea de COVID-19. *Enfermedades infecciosas clínicas, ciaa939*, [Citado el 20 de julio de 2020] Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa939>
  47. Lewis D. Coronavirus in the air. *Nature*, Vol 583, 23 July 2020, [Citado el 25 de julio de 2020] Disponible en: <https://www.nature.com/articles/d41586-020-02058-1>
  48. Xing YH, Ni W, Wu Q, Li WJ, Li GJ, Wang DW et al.. Prolonged viral shedding in feces of pediatric patients with coronavirus disease 2019. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;53(3):473-480. doi:10.1016/j.jmii.2020.03.021
  49. ECDC, Preguntas y Respuestas sobre Covid-19. Disponible en <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/questions-answers>
  50. ECDC. Epidemiología del Covid-19. Disponible en <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/epidemiology>
  51. ECDC, Preguntas y Respuestas sobre Covid-19. Disponible en "https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/questions-answers
  52. León R, Echezuría-Marval L, Vigilancia Epidemiológica, En: Echezuría Marval L, Fernández Silano M, Ríquez Parra A, Rodríguez-Morales A. Editores. *Temas de Epidemiología y Salud Pública*. Capítulo 8. Primera Edición. Caracas: Ediciones de la Biblioteca, EBUC, Universidad Central de Venezuela; 2013. P. 217-243. Tipo de publicación: Capítulo de Libro)
  53. Ocha-Venezuela: covid-19, flash update n° 1, Actualizado al 19 de marzo de 2020 (15:00 hora de Caracas, Venezuela). 8. Ocha-Venezuela: covid-19. flash update n° 2, 02 de abril de 2020. [https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/20200402\\_ven\\_covid19\\_flash\\_update\\_no2.pdf](https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/20200402_ven_covid19_flash_update_no2.pdf).
  54. Centers for Disease Control and Prevention. (CDC). Interim Infection Prevention and control recommendations for Patients with confirmed 2019 novel coronavirus (2019-ncov) or Persons under Investigation for 2019-ncov in healthcare settings. 03/III/2020; disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/infection-control.html>. [Citado 2 abril 2020].
  55. Pan American Health Organization. (PAHO). Prevention and Control of Healthcare associated infections – Basic Recommendations”- PAHO, 2017 (adapted) <https://iris.paho.org/handle/10665.2/34570>
  56. Broussard IM, Kahwaji CI. Universal Precautions. [Updated 2020 Jul 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470223/>
  57. CDC. Distanciamiento Social. <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/social-distancing.html>
  58. Heyman D. *El Control de las Enfermedades Transmisibles*. Publicacion Científica No. 613. 19va ed. Washington: OPS 2005
  59. OMS. Reglamento Sanitario Internacional 2005 en

- [http://www.who.int/csr/ihr/IHR\\_2005\\_es.pdf](http://www.who.int/csr/ihr/IHR_2005_es.pdf)
60. CDC. Aíslese si esta enfermo. Disponible en <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/if-you-are-sick/isolation.html>
  61. CDC. Consideraciones para el uso de mascarillas Ayude a desacelerar la propagación del COVID-19, disponible en <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/cloth-face-cover-guidance.html>
  62. Rafael RMR, Neto M, Carvalho MMB, David HMSL, Acioli S, Faria MGA. Epidemiología, políticas públicas e COVID-19 [Citado el 8 de junio de 2020]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.12957/reuerj.2020.49570>
  63. D'Suze C, Consideraciones sobre la entrada del Cólera a Venezuela, Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, División de Enfermedades Transmisibles, Caracas, Abril, 1991.

## TRATAMIENTO DEL NIÑO CON COVID-19

Tatiana Drummond-Suinaga (1), María Graciela López-García (2)

### RESUMEN

No existe actualmente evidencia procedente de ensayos clínicos controlados que permitan recomendar un tratamiento específico para el coronavirus SARS-CoV-2 en pacientes pediátricos con sospecha o confirmación de COVID-19. Sin embargo, se pueden hacer ciertas sugerencias de tratamiento como son: a) Uso del remdesivir para el tratamiento de COVID-19 sospechado o confirmado por laboratorio en todos los pacientes adultos y pediátricos hospitalizados, independientemente de la gravedad de la enfermedad; b) Se recomienda usar dexametasona en pacientes hospitalizados que requieren oxígeno suplementario. Se sugiere no usar dexametasona para el tratamiento de COVID-19 en pacientes que no requieren oxígeno suplementario; c) Uso de enoxiparina en pacientes pediátricos los factores de riesgo para eventos tromboembólicos. No se recomienda el uso de cloroquina, hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir, ivermectina o azitromicina como tratamientos para la COVID-19. El uso de inmunomoduladores como tocilizumab, anakinra, baricitinib se encuentran en investigación. En caso de presentarse síndrome inflamatorio multisistémico se considerará la administración de inmunoglobulina endovenosa y metilprednisolona. Se deberá asociar ácido acetilsalicílico en caso de presentar manifestaciones clínicas compatibles con enfermedad de Kawasaki y contemplar el uso de enoxaparina

**Palabras clave:** COVID 19, niño, tratamiento, SARS-CoV2

### TREATMENT OF THE CHILD WITH COVID-19

#### SUMMARY

There is currently no evidence from controlled clinical trials to recommend a specific treatment for the SARS-CoV-2 coronavirus in pediatric patients with suspected or confirmed COVID-19. However, certain treatment suggestions can be made, such as: a) Use of remdesivir for the treatment of suspected or laboratory-confirmed COVID-19 in all hospitalized adult and pediatric patients, regardless of the severity of the disease; b) recommends using dexamethasone in hospitalized patients requiring supplemental oxygen. It is suggested not to use dexamethasone for the treatment of COVID-19 in patients who do not require supplemental oxygen; c) Use of enoxiparin in pediatric patients risk factors for thromboembolic events. Chloroquine, hydroxychloroquine, lopinavir / ritonavir, ivermectin, or azithromycin are not recommended as treatments for COVID-19. The use of immunomodulators such as tocilizumab, anakinra, baricitinib is under investigation. In the event of multisystemic inflammatory syndrome, the administration of intravenous immunoglobulin and methylprednisolone will be considered. Acetylsalicylic acid should be associated in case of presenting clinical manifestations compatible with Kawasaki disease and considering enoxaparin.

**Key words:** COVID19, SARS-CoV 2, children, treatment

### INTRODUCCIÓN

La presentación de la COVID 19 en la edad pediátrica varía desde infección viral del tracto respiratorio superior sin complicaciones hasta neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), sepsis y shock séptico. No se dispone de datos específicos que establezcan factores de riesgo de enfermedad grave por COVID-19 en niños. Se ha descrito un síndrome inflamatorio asociado a SARS CoV2 el cual es poco frecuente, pero reviste una gravedad importante en los niños (1).

#### Clasificación clínica (1)

*a. Enfermedad leve:* Paciente sintomático que se ajusta a la definición de caso de COVID-19 pero no presenta neumonía vírica ni hipoxia

*b. Enfermedad moderada:*

*b1. Neumonía:*

- Niño con signos clínicos de neumonía no grave (tos o dificultad para respirar más taquipnea o tiraje costal) y sin signos de neumonía grave. Taquipnea.
- Adolescente: signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea), pero sin signos de neumonía grave, en particular  $SpO_2 \geq 90\%$  con aire ambiente.
- Aunque el diagnóstico se puede establecer por la clínica, la radiología torácica (radiografía, TAC, ecografía) puede ayudar al diagnóstico e identificar o descartar complicaciones pulmonares.

#### *b2. Neumonía grave:*

- Niño con signos clínicos de neumonía (tos o dificultad para respirar) más alguno de los siguientes: cianosis central o  $SpO_2 < 90\%$ ; grave dificultad para respirar (por ejemplo, taquipnea, tiraje costal muy intenso); signos generales de peligro: incapaz de mamar o beber, letargia, inconsciente o con convulsiones; taquipnea.
- Adolescente signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea) más alguno de los siguientes: frecuencia respiratoria  $> 30$  inspiraciones/min, dificultad respiratoria grave o  $SpO_2 < 90\%$  con aire ambiente

#### *c. Enfermedad Crítica*

##### *c1. SDRA:*

Infección presunta o demostrada y  $\geq 2$  criterios de

1. Infectólogo Pediatra. Hospital Universitario de Caracas.  
2. Infectólogo Pediatra. Hospital de Niños J. M. de los Ríos. Caracas

#### Autor correspondiente:

Tatiana Drummond-Suinaga / Teléfono: +584123077528  
e-mail: tjds44@gmail.com

síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en función de la edad, uno de los cuales debe consistir en alteración de la temperatura o del contejo leucocitario.

*c2. Shock séptico:*

- Hipotensión (TA sistólica  $< 5$  percentil o  $> 2$  desviaciones estándar por debajo del valor normal para la edad)
- Dos o tres de los siguientes criterios: alteración del estado mental; bradicardia o taquicardia; llenado capilar prolongado ( $> 2$  seg) o pulso débil; taquipnea; piel fría o marmórea o erupción petequeal o purpúrica; lactato elevado; oliguria; hipertermia o hipotermia

## PAUTAS DE ATENCIÓN

*a.- Pacientes leves (1,2):*

Los pacientes con enfermedad leve pueden presentarse en servicios de emergencias, consultas externas o centros de atención primaria, o ser detectados durante actividades de telemedicina o de extensión comunitaria, como las visitas a domicilio.

Observar las medidas generales de protección. Colocar si es posible al paciente y sus familiares mascarilla quirúrgica. Mantener idealmente 2 metros (mínimo 1 metro de separación con otros pacientes en todo momento).

Deben recibir tratamiento sintomático, como antipiréticos analgésicos, nutrición y rehidratación adecuadas.

No se recomienda profilaxis con antimicrobianos, esteroides ni anticoagulante

*b.- Enfermedad moderada:*

*b1. Neumonía (2)*

No se recomienda la prescripción de antibióticos a los casos sospechosos o confirmados de COVID-19 moderada, a menos que haya sospecha clínica de infección bacteriana.

Debe realizarse una estrecha observación de los pacientes con COVID-19 moderada para detectar signos o síntomas de progresión de la enfermedad.

*c.- Enfermedad grave:*

*Neumonía grave:*

Todas las áreas en las que se puedan atender pacientes graves deben estar equipadas con oxímetro de pulso, sistemas de administración de oxígeno en funcionamiento e interfaces desechables, de un solo uso, para administrar oxígeno (cánulas nasales, máscaras de Venturi y máscaras con bolsa reservorio).

Tratamiento: Debe ser ingresado a hospitalización

Garantizar vía endovenosa para colocación de hidratación parenteral adecuada

En niños con signos de emergencia (obstrucción respiratoria o apnea, dificultad respiratoria grave, cianosis central, choque, coma o convulsiones) se realizarán inmediatamente maniobras de permeabilización de las vías respiratorias y se administrará oxigenoterapia durante la reanimación para lograr una  $SpO_2 \geq 94\%$ . Una vez estabilizado el paciente, el objetivo será una  $SpO_2 > 90\%$ .

*d.- Enfermedad crítica (1):*

Manejo conservador de fluidos, dado que el manejo agresivo puede empeorar la oxigenación (sueroterapia habitual a 2/3 de necesidades basales). No se recomienda emplear sueros hipotónicos.

Oxigenoterapia para mantener  $SaO_2 > 94\%$ .

Evitar y/o limitar en la medida de lo posible los procedimientos generadores de aerosoles.

No está indicada la administración sistemática de antibióticos. Se valorará en función de la gravedad del cuadro clínico y de la sospecha de sobreinfección bacteriana.

Si hay sospecha de sobreinfección bacteriana (leucocitosis y elevación de PCR o PCT) priorizar la antibioterapia con ceftriaxona IV por su dosificación cada 24 horas evitando manipulaciones del paciente. Se debe realizar hemocultivo siempre que sea posible antes del inicio y no olvidar suspender o ajustar según los resultados.

**Se debe valorar el ingreso en unidad de terapia intensiva en caso de:**

- Taquipnea/Dificultad respiratoria grave mantenida a pesar de optimizar tratamiento,
- $SatO_2 < 92\%$  con  $FiO_2 \geq 0,5$  (con mascarilla con reservorio).
- Acidosis respiratoria aguda (hipercapnia  $> 55$  mmHg y/o  $pH < 7,30$ ).
- Apneas recurrentes.
- Aspecto séptico, signos de shock, fallo multiorgánico.
- Alteración del nivel de conciencia y/o sospecha de fallo de centro respiratorio

**Criterios de ingreso a hospitalización (1)**

- Edad menor de 1 mes con fiebre (descartar otras posibles causas).

- Edad 1-3 meses: se valorará según criterios clínicos. La fiebre sin foco evidente, se evaluará como se hace habitualmente en este grupo de edad. Evaluar cuidadosamente a los menores de 1 año, que podrían tener más complicaciones.

- Cualquier factor de riesgo: cardiopatía, inmunodepresión, patologías respiratorias crónicas, nefropatía, diabetes mellitus, drepanocitosis

- Se evaluará de forma individualizada la posibilidad de:

- hipoxemia ( $satO_2 < 94\%$ ) o dificultad respiratoria moderada/grave;
- valorar ingreso en neumonías de aspecto viral, sobre todo bilaterales y con fiebre persistente, especialmente con linfopenia
- mal estado general, letargia.
- rechazo de la alimentación.
- episodios de apnea.
- sospecha de SIM-PedS que no precise ingreso en UCI.

Se recomienda realización de hematología completa, tiempos de coagulación, gases arteriales, química con LDH,

PCR y PCT y radiografía de tórax en caso de síntomas respiratorios.

Un único familiar u otro acompañante autorizado por los padres deberá permanecer en todo el momento junto con el paciente cumpliendo con las medidas de aislamiento recomendadas (mascarilla quirúrgica, bata y lavado de manos frecuente). Se recomienda que el acompañante sea siempre el mismo.

### TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

No existe actualmente evidencia procedente de ensayos clínicos controlados para recomendar un tratamiento específico para el SARS-CoV-2 en niños con sospecha o confirmación de COVID-19.

Los tratamientos con medicamentos en investigación deberían ser administrados solo en el contexto de ensayos clínicos aprobados o en el marco del uso de medicamentos en situaciones especiales, con estricta monitorización clínica.

#### a.-Tratamiento antiviral

*a-1 Remdesivir:* es un antiviral cuyo mecanismo de acción es mediante la inhibición de la RNA polimerasa viral el cual ha sido identificado como una terapia promisorio candidata al tratamiento de COVID-19 por su acción inhibitoria del SARS-CoV-2 in vitro (3). El estudio preliminar y más importante del Remdesivir contra el SARS-Cov-2 (3) fué realizado publicado en el mes de mayo 2020 por el Dr. Beigel del Instituto Nacional de Alergia y enfermedades Infecciosas de USA, estudio realizado en 1059 pacientes, de casos y controles con 538 pacientes en el grupo del Remdesivir (10 días de tratamiento) y 521 pacientes en el control con placebo, asignados de manera aleatoria, sus resultados mostraron: a) Reducción del tiempo de hospitalización estadísticamente significativa, de 11 días en el grupo de remdesivir a 15 días en placebo; b) La mortalidad fue menor porcentualmente en el grupo de remdesivir vs grupo placebo, pero no mostro diferencia significativa (7,1% y 11,9% en el grupo de remdesivir y placebo respectivamente); c) Los beneficios reportados del remdesivir fueron descritos en pacientes con necesidades de oxígeno sin requerimientos de ventilación mecánica; d) No se reportaron eventos adversos en mayor proporción en el grupo con remdesivir en comparación con el grupo que recibió placebo; e) Los eventos adversos atribuidos al remdesivir fueron: anemia, injuria renal, pirexia, hiperglicemia y elevación de transaminasas.

En el mes de mayo 2020 Goldman Jason y colaboradores(4) mostraron en mayores de 12 años con enfermedad severa por COVID-19 sin requerimientos de ventilación invasiva, que no había diferencias en la recuperación entre el cumplimiento de 5 días versus 10 días de tratamiento con remdesivir; sin embargo al no tener grupo control, este estudio no evaluó eficacia del medicamento. Se observó que los pacientes que en su evolución requerían ventilación mecánica, se beneficiaban con 10 días de tratamiento de remdesivir.

Dado el avance de la pandemia y su impacto sobre la po-

blación de adultos mayores de 60 años y en menor proporción en la población pediátrica con la descripción del síndrome inflamatorio multisistémico, el 1 de mayo de 2020, la FDA concedió la solicitud EUA de Gilead que autoriza a Veklury® (remdesivir) para uso de emergencia para tratar el COVID-19 sospechoso o confirmado por laboratorio en pacientes adultos y pediátricos con enfermedad grave. Cuando se concedió inicialmente, la EUA limitó la autorización de Veklury® (remdesivir) a pacientes adultos y pediátricos hospitalizados con enfermedad grave que se definió como pacientes con niveles bajos de oxígeno en sangre o que necesitaban oxigenoterapia o más soporte respiratorio intensivo, como un ventilador mecánico (5).

El laboratorio Gilead ha diseñado un ensayo clínico de fase 2/3 de un solo brazo que evaluará la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y eficacia de remdesivir en el tratamiento de aproximadamente 50 pacientes pediátricos con COVID-19 de moderado a grave, incluidos recién nacidos hasta adolescentes. Se llevará a cabo en más de 30 sitios en los Estados Unidos y Europa (6,7).

El 28 de agosto de 2020, con base en la totalidad de la información científica disponible, incluidos los datos desde la emisión original el 1 de mayo, la FDA revisó la autorización de uso de emergencia, de remdesivir a fin de ampliar el alcance de sus usos y está autorizado para uso de emergencia para el tratamiento de COVID-19 sospechado o confirmado por laboratorio en todos los pacientes adultos y pediátricos hospitalizados, independientemente de la gravedad de la enfermedad (8). Al ser un fármaco antiviral, la indicación de remdesivir en los primeros 10 días de la enfermedad pareciera ser la más lógica ya que corresponde al momento de la máxima replicación viral, por lo que su indicación precoz, luego del inicio de los síntomas, pareciera ser la más adecuada. Remdesivir está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal con clearance de creatinina <30 mL/min (Tabla 1).

*a-2 Favipavir (FPV):* es un análogo nucleósido experimental que se está probando para su uso contra COVID-19. El fármaco es un derivado de la pirazina carboxamida que

**Tabla 1. Dosis de Remdesivir en pacientes pediátricos y adultos, según peso**

Pacientes	Peso	Dosis
		5 mg/kg/día VEV OD 1er día, luego
Pediátricos	3,5 kg a <40 kg	2,5 mg/kg/día VEV OD (2do. al 5to día o hasta 10 días si no hay me- joría)
Pediátricos y Adultos	≥ 40kg	200 mg VEV OD 1er día y luego 100 mg VEV ( 2 al 5to día o hasta 10 días si no hay mejoría)

Fuente: Gilead Sciences, 2020 (6)



inhibe selectivamente la ARN polimerasa.(9). Está aprobado en algunos países para tratar la influenza, el ébola y el norovirus. En un estudio que evalúa los efectos de FPV versus Lopinavir (LPV)/ritonavir (RTV) para el tratamiento de COVID-19 fueron incluidos pacientes con COVID-19 confirmado por laboratorio que recibieron FPV oral más interferón (IFN); mientras que los pacientes que fueron tratados con LPV/RTV más IFN inhalado se incluyeron en el brazo de control. Se compararon los cambios en la tomografía computarizada de tórax, el aclaramiento viral y la seguridad de los medicamentos entre los dos grupos. Para los 35 pacientes inscritos en el brazo de FPV y los 45 pacientes en el brazo de control, todas las características iniciales fueron comparables entre los dos brazos. Se evidenció tiempo de aclaramiento viral más corto para el grupo de FPV frente al grupo de control 4 días versus 11 días ( $p < 0,001$ ). El brazo FPV también mostró una mejora significativa en las imágenes de tórax en comparación con el brazo de control, con una tasa de mejora del 91,43% frente al 62,22% ( $p = 0,004$ ). Después de ajustar por posibles factores de confusión, el brazo FPV también mostró una tasa de mejora significativamente mayor en las imágenes de tórax. Además, se encontraron menos eventos adversos en el brazo de FPV que en el brazo de control (10).

Actualmente, el FPV se envía a 43 países para pruebas de ensayos clínicos en pacientes con COVID-19. En estudio fase II/III con favipiravir realizado en Rusia en adultos mayores de 18 evidenció la eliminación viral del SARS-CoV-2 en el 62,5% de los pacientes en 4 días, con buena tolerancia y pocos efectos secundarios (11).

Hasta el presente no hay estudios en edad pediátrica

*a-3 Lopinavir/ritonavir:* el 29 de junio del 2020 el comité investigador del estudio RECOVERY (por sus siglas en inglés Randomised Evaluation of COVid-19 therapy: es un ensayo clínico aleatorizado para probar potenciales tratamientos para COVID-19) publica resultados sobre el brazo de lopinavir/ritonavir. El ensayo RECOVERY se estableció como ensayo clínico aleatorizado para probar una variedad de tratamientos potenciales para COVID-19, entre los cuales se incluyó lopinavir-ritonavir. Dicho estudio se ha estado realizando en 176 hospitales del Reino Unido y concluyó que no existe un efecto beneficioso de lopinavir-ritonavir en pacientes hospitalizados con COVID-19. Un total de 1596 pacientes fueron asignados al azar a lopinavir-ritonavir y en comparación con 3376 pacientes asignados al azar a la atención estándar. De estos pacientes, el 4% requirió ventilación mecánica invasiva cuando ingresaron al ensayo, el 70% requirió oxígeno solo y el 26% no requirió ninguna intervención respiratoria. No hubo diferencias significativas al considerar la mortalidad a 28 días (22,1% de lopinavir-ritonavir frente a 21,3% de tratamiento estándar; RR 1,04 [IC 95%: 0,91-1,18];  $p = 0,58$ ) y los resultados fueron consistentes en diferentes subgrupos de pacientes. Tampoco hubo pruebas de efectos beneficiosos sobre el riesgo de progresión a la ventilación mecánica o la duración de la estancia hospitalaria. Estos datos des-

cartan de manera convincente cualquier beneficio significativo sobre la mortalidad del lopinavir-ritonavir en los pacientes hospitalizados con COVID19 que se estudiaron (7,12).

*a.4 Cloroquina/Hidroxiclороquina:* están indicadas para el tratamiento de enfermedades inflamatorias como el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide, así como para la prevención y el tratamiento de la malaria. Estos agentes actúan para disminuir la acidez en los endosomas, inhibiendo la fusión viral y la entrada posterior al interior de la célula. El grupo hidroxilo que se encuentra en la hidroxiclороquina produce menos toxicidad que la cloroquina, al tiempo que mantiene una actividad antiviral similar (13).

En respuesta a una solicitud de la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido (MHRA) (04-06-2020), el Comité de Monitoreo de Datos independiente del estudio RECOVERY concluye que no existe un efecto beneficioso de la hidroxiclороquina en pacientes hospitalizados con COVID-19. Por lo que deciden no continuar los estudios con dicha droga. En el estudio RECOVERY un total de 1542 pacientes fueron asignados aleatoriamente a hidroxiclороquina y se compararon con 3132 pacientes asignados al azar a la atención estándar. No se observaron diferencias significativas en el criterio de valoración principal de la mortalidad a los 28 días (25,7% de hidroxiclороquina frente al 23,5% de la atención habitual; HR 1,11 [IC 95%: 0,98 a 1,26];  $p = 0,10$ ). Tampoco hubo pruebas de efectos beneficiosos sobre la duración de la estancia hospitalaria u otros resultados (7,14).

La FDA revocó la aprobación para el uso de cloroquina en el tratamiento de la COVID19 (15-06-2020) señalando que es poco probable que sea eficaz en el tratamiento de COVID-19. Además ocasiona eventos adversos cardíacos graves en curso y otros efectos secundarios graves (15).

La OMS aceptó la recomendación del Grupo Directivo Internacional del ensayo SOLIDARITY de interrumpir los grupos de tratamiento de la COVID-19 con hidroxiclороquina y lopinavir/ritonavir (04-07-2020), la recomendación se formula tras comparar los resultados provisionales obtenidos en este ensayo entre el grupo de tratamiento con hidroxiclороquina y el grupo de tratamiento con lopinavir/ritonavir con el tratamiento de referencia, así como los datos procedentes de todos los ensayos presentados en la Cumbre de Investigación e Innovación sobre la COVID-19 organizada por la OMS. De acuerdo con estos resultados provisionales, ni la hidroxiclороquina y la combinación lopinavir/ritonavir reducen la mortalidad en los enfermos de COVID-19 hospitalizados o dan lugar a una disminución muy leve. Por consiguiente, los investigadores del ensayo SOLIDARITY decidieron interrumpir de inmediato estos tratamientos (16)(6).

*b.- Dexametasona:* en el ensayo RECOVERY un total de 2104 pacientes fueron aleatorizados para recibir dexametasona 6 mg una vez al día (vía oral o intravenosa) por diez días y fueron comparados con 4321 pacientes aleatorizados a recibir manejo habitual. Entre los pacientes que recibieron sólo

manejo habitual, la mortalidad a 28 días fue mayor en aquellos que requirieron ventilación (41%), intermedia en aquellos que requirieron sólo oxígeno (25%), y menor en aquellos que no requirieron intervención respiratoria (13%). La dexametasona redujo la mortalidad en una tercera parte en los pacientes en ventilación y en una quinta parte en los pacientes que sólo recibieron oxígeno. No se halló beneficio en aquellos pacientes que no requirieron soporte respiratorio. Basados en estos resultados, 1 de cada 8 muertes en pacientes en ventilación serían prevenidas con el tratamiento y 1 de cada 25 en pacientes que requieran oxígeno (17,18).

Recomendaciones para pacientes con COVID-19 adultos. Instituto Nacional Higiene (NIH por sus siglas en idioma inglés) de EEUU (7): Sobre la base del informe preliminar del ensayo RECOVERY, se recomienda usar dexametasona 6 mg por día durante un máximo de 10 días o hasta el alta hospitalaria, lo que ocurra primero, para el tratamiento de COVID-19 en pacientes hospitalizados con ventilación mecánica (AI) y en pacientes hospitalizados que requieren oxígeno suplementario pero que no reciben ventilación mecánica (BI). Se sugiere no usar dexametasona para el tratamiento de COVID-19 en pacientes que no requieren oxígeno suplementario (AI). Si no se dispone de dexametasona, se recomienda el uso de glucocorticoides alternativos como prednisona, metilprednisolona o hidrocortisona (AIII).

Consideraciones en niños (1,7): la seguridad y eficacia de la dexametasona u otros corticosteroides para el tratamiento con COVID-19 no se han evaluado suficientemente en pacientes pediátricos. Es importante destacar que el ensayo RECOVERY no incluyó un número significativo de pacientes pediátricos, y las tasas de mortalidad son significativamente más bajas entre los pacientes pediátricos con COVID-19 que entre los pacientes adultos con la enfermedad. Por lo tanto, se debe tener precaución al extrapolar los resultados de este ensayo a pacientes menores de 18 años.; sin embargo, la dexametasona puede ser beneficiosa en pacientes pediátricos con enfermedad respiratoria COVID-19 que requieren ventilación mecánica. El uso de dexametasona en pacientes que requieren otras formas de soporte de oxígeno suplementario debe considerarse caso por caso y generalmente no se recomienda para pacientes pediátricos que solo requieren niveles bajos de soporte de oxígeno (es decir, cánula nasal solamente). Se nece-

**Tabla 2. Dosis equivalentes de esteroides**

Dexametasona	0,15 mg/Kg OD (máximo 6 mg)
Prednisolona	1 mg/k OD (máximo 40mg)
Metilprednisolona	0,8 mg/k OD (máximo 32 mg)
Hidrocortisona	0,5 mg/k BID x 7 días ó 0,5mg/kg OD x 3 días

Fuente: Children's Hospital of the King's Daughters, 2020 (20)

sitan estudios adicionales para evaluar el uso de esteroides para el tratamiento de COVID-19 en pacientes pediátricos, incluido el síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C).

Actualmente se desarrolla la fase de reclutamiento de la población pediátrica en el estudio RECOVERY para la indicación de dexametasona a bajas dosis (19). No está claro si el uso de otros corticosteroides (por ejemplo, Prednisona, metilprednisolona, hidrocortisona) para el tratamiento de COVID-19 proporciona el mismo beneficio que la dexametasona (Tabla 2).

#### *C.-Tratamiento inmunomodulador:*

COVID-19 induce la liberación de citoquinas proinflamatorias, principalmente IL-1 $\beta$  e IL-6, que median la inflamación de pulmones y tejidos, fiebre y fibrosis. Se ha demostrado que muchas enfermedades inflamatorias, incluidas las infecciones virales, se benefician de la supresión de IL-1 $\beta$  e IL-6. Estudios recientes han encontrado consistentemente altos niveles de IL-6 y otras citoquinas proinflamatorias en pacientes con COVID-19. Además, se encontró que los altos niveles de IL-6 eran la principal causa de la tormenta de citoquinas. La supresión de estas citoquinas proinflamatorias puede proporcionar un efecto terapéutico para el tratamiento de la tormenta de citoquinas inducida por COVID-19 (13).

*C.1 Tocilizumab:* es un anticuerpo monoclonal anti-receptor de IL-6 humano humanizado recombinante que se une al receptor de IL-6 con alta afinidad. Está aprobado para el tratamiento del síndrome de liberación de citoquinas (SRC), la artritis reumática y la artritis idiopática juvenil sistémica. En la actualidad, no hay datos suficientes para recomendar a favor o en contra de su uso en el tratamiento de COVID-19. Los estudios retrospectivos han informado cierta eficacia en pacientes con COVID-19 en estado crítico con niveles significativamente elevados de IL-6.

El ensayo de fase 3 COVACTA patrocinado por la industria (ClinicalTrials. Gov Identifier NCT04320615) asignó al azar a 450 adultos hospitalizados con neumonía grave relacionada con COVID-19 para recibir tocilizumab o placebo. El resultado primario fue la mejora del estado clínico, los resultados secundarios incluyeron la mortalidad a las 4 semanas. Las diferencias en el resultado primario entre los grupos de tocilizumab y placebo no fueron estadísticamente significativas y en la semana 4, las tasas de mortalidad no difirieron entre los grupos de tocilizumab y placebo. La diferencia en el número medio de días sin ventilador entre los grupos de tocilizumab y placebo no alcanzó significancia estadística (22 días para el grupo de tocilizumab frente a 16,5 días para el grupo de placebo; diferencia de 5,5 días; IC del 95%, -2,8 a 13,0 días; p = 0,32). Las tasas de infección en la semana 4 fueron del 38,3% en el grupo de tocilizumab y del 40,6% en el grupo de placebo; las tasas de infecciones graves fueron del 21,0% y el 25,9% en los grupos de tocilizumab y placebo, respectivamente. (21)

*c.2 Anakinra:* es un inmunomodulador, polipéptido re-

combinante antagonista del receptor de la interleuquina-1 (IL-1), producido en células de *Escherichia coli*. Anakinra inhibe la acción biológica de la IL-1 bloqueando competitivamente la unión de la IL-1 con su receptor, que se expresa en numerosas células. La IL-1 es una citoquina proinflamatoria implicada en la patogenia de diferentes enfermedades reumáticas, especialmente con un componente autoinflamatorio (5). Está aprobado FDA para tratar la artritis reumatoide y los síndromes periódicos asociados a la criopirina, específicamente enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal. También se utiliza para casos graves del síndrome de liberación de citoquinas (CRS) mediado por células T del receptor de antígeno quimérico (células T CAR) y síndrome de activación de macrófagos (MAS). Anakinra se ha utilizado ampliamente en el tratamiento de niños gravemente enfermos con complicaciones de condiciones reumatológicas (7).

Un estudio de casos y controles comparó los resultados en 52 pacientes con COVID-19 tratados con anakinra y 44 controles en Francia. Los pacientes caso estaban catalogados en insuficiencia respiratoria con SaTO<sub>2</sub> ≤93% con PCR positivas para SARS-CoV-2. Los controles fueron pacientes que cumplieron los mismos criterios algunos pacientes recibieron hidroxiclороquina, azitromicina, o antibióticos betalactámicos parenterales. Anakinra se dosificó como 100 mg subcutáneos (SQ) dos veces diariamente durante 72 horas, seguido de anakinra 100 mg SQ al día durante 7 días. El resultado primario de la admisión a la unidad de cuidados intensivos por ventilación mecánica o muerte ocurrió entre 13 pacientes de casos (25%) y 32 pacientes de control (73%) (IR 0,22; 95% intervalo de confianza, 0,11 a 0,41); sin embargo se presentaron diferencias entre los grupos de casos y controles con datos confusos en el diseño del estudio que impidieron conclusiones claras (7).

La falta de datos en la población pediátrica impide, hasta el momento, la recomendación de anakinra en el tratamiento de la COVID-19 en pediatría.

*c.3 Baricitinib*: un inhibidor de JAK1/JAK2 el cual podría inhibir la endocitosis viral (7). Se administra vía oral. Se trata de un fármaco aprobado en 70 países como tratamiento para adultos con artritis reumatoide activa de moderada a grave.

En la infección por COVID-19, el aumento en la gravedad de la enfermedad podría estar asociada a un estado hiperinflamatorio. Existe la hipótesis de que, a través de la inhibición de JAK1 y JAK2, baricitinib puede reducir la «tormenta de citoquinas» asociadas a las complicaciones de esta infección. Además, baricitinib puede influir en la inhibición de las proteínas de la célula huésped que ayuda a la reproducción viral, reduciendo la capacidad de las células infectadas de producir más virus (22,23). Los estudios clínicos del baricitinid aún están en proceso y no hay datos en la población pediátrica

#### *d.-Transfusiones de plasma de paciente convaleciente*

El plasma de convalecencia se ha utilizado ampliamente para mejorar la tasa de supervivencia de los pacientes durante

otros brotes de coronavirus, como Influenza A, SARS-CoV, MERS-CoV y el virus del Ébola. En un estudio piloto chino, nueve pacientes que recibieron plasma de convalecencia mostraron síntomas clínicos mejorados en tres días. Se encontró mayor cantidad de anticuerpos neutralizantes, con carga viral indetectable en siete pacientes previamente con viremia. No se informaron efectos adversos graves (24).

En un ensayo multicéntrico, aleatorizado y abierto que evaluó la eficacia y seguridad del plasma de convalecencia en pacientes hospitalizados con COVID-19 grave o potencialmente mortal. Se concluyó que no había diferencia significativa en el tiempo hasta la mejoría clínica dentro de los 28 días entre el plasma de convalecencia más el tratamiento estándar (51,9%, n = 27/52) y el tratamiento estándar solo (43,1%, n = 22/51) (diferencia, 8,8% [95% IC, -10,4% a 28%]; HR 1,40 [IC 95%, 0,79 a 2,49]; p = 0,26). Tampoco se observaron diferencias significativas en la mortalidad a 28 días (15,7% frente a 24%; OR, 0,65; IC del 95%, 0,29 a 1,46; p = 0,3). Dos receptores de plasma convalecientes experimentaron eventos adversos relacionados con la transfusión (25).

*e.-Enoxaparina*: Los pacientes adultos que sufren una infección por SARS-CoV-2 tienen un aumento del riesgo de eventos tromboembólicos, especialmente aquellos en fase severa de la enfermedad, con insuficiencia respiratoria o comorbilidades predisponentes como cáncer, insuficiencia cardíaca, arritmias, obesidad entre otras, por lo que las estrategias de prevención efectivas de la Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETE) son fundamentales. En series francesas e italianas donde se describen complicaciones de adultos con COVID-19 en unidades de cuidados intensivos la ETE se presentó del 16 al 22% de los pacientes (26,27).

Hasta la fecha, hay pocos casos pediátricos con COVID-19 documentados, que hayan desarrollado complicaciones tromboembólicas, por lo que parece que el riesgo en niños pareciera ser menor que el observado en adultos (1). Por tal razón, se podría considerar individualmente la profilaxis con heparina de bajo peso molecular, enoxaparina, la cual es un antitrombótico anticoagulante que potencia la acción de la antitrombina III e inactiva el factor Xa de la coagulación y también inactiva el factor IIa (trombina), pero en menor grado (28).

En pacientes pediátricos los factores de riesgo para ETE son enfermedad oncológica, antecedentes familiares o personales de eventos tromboembólicos, obesidad, pacientes con disfunción severa de ventrículo izquierdo (FE < 18 30%), pacientes graves con imposibilidad de deambulación, especialmente en niños mayores de 12 años y adolescentes (1).

Las Guías de Tratamiento de COVID-19 del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (NIH), en su actualización de agosto 2020 (7), señalan que dados los datos insuficientes las indicaciones de terapia profiláctica antitrombótica en niños, corresponden a las mismas referidas para niños hospitalizados, sin hacer recomendaciones particulares en el caso de COVID-19. En tal sentido, la individualización de

cada paciente y la evaluación de los riesgos de trombosis antes referidos, darán la pauta sobre el uso profiláctico de la enoxaparina en niños con la COVID-19. En el caso de enfermedad tromboembólica es imperativo cambiar a dosis de tratamiento y en pacientes con profilaxis anticoagulante previa al ingreso, considerar cambiar a dosis de tratamiento anticoagulante (Tabla 3) (1).

*f.-Otros medicamentos*

*f.1 Azitromicina:* Los macrólidos pueden tener propiedades inmunomoduladoras en los trastornos inflamatorios pulmonares. Pueden regular negativamente las respuestas inflamatorias y reducir la producción excesiva de citoquinas asociada con las infecciones virales respiratorias; sin embargo, sus efectos directos sobre la eliminación viral son inciertos. Los mecanismos inmunomoduladores pueden incluir la reducción de la quimiotaxis de neutrófilos (PMN) a los pulmones mediante la inhibición de citoquinas (IL-8), inhibición de la hipersecreción de moco, disminución de la producción de especies reactivas de oxígeno, aceleración de la apoptosis de neutrófilos y bloqueo de la activación de factores de transcripción nuclear.

En un análisis retrospectivo de un estudio de cohorte multicéntrico (n=349) en pacientes con MERS-CoV, 136 pacientes recibieron terapia con macrólidos en combinación con tratamiento antiviral. La terapia con macrólidos no se asoció con una reducción en la mortalidad a 90 días en comparación con el grupo de control (OR ajustado: 0,84; IC del 95%: 0,47 a 1,51; p=0,56). El análisis de sensibilidad excluyendo a los pacientes que recibieron macrólidos después del día 3 mostró resultados similares (OR ajustado: 0,7; IC del 95%: 0,39 a 1,28; p=0,25) (29).

Una revisión prospectiva evaluó los resultados virológicos y clínicos de 11 pacientes hospitalizados que recibieron hidroxiquina y azitromicina. En 5 días, 1 paciente murió, 2 fueron trasladados a la UCI y 1 paciente tuvo que interrumpir el tratamiento debido a la prolongación del intervalo QT.

**Tabla 3. Dosis de enoxaparina en pediatría**

Edad	Dosis de profilaxis	Dosis de tratamiento
< 2 meses	0,75 mg/kg/dosis cada 12 horas	1,5 mg/kg/dosis cada 12 horas
≥ 2 meses	0,5 mg/kg/dosis cada 12 horas o 1 mg/kg/dosis cada 24 horas	1 mg/kg/dosis cada 12 horas

Fuente: Asociación Española de Pediatría, 2020 (1).

El hisopado nasofaríngeos fueron positivos para el SARS-CoV-2 en 8 de 10 pacientes entre 5 y 6 días después del inicio del tratamiento (30).

*f.2 Ivermectina:* La Organización Panamericana de la Salud en revisión realizada evaluando trabajos publicados hasta mayor del 2020 concluye que los estudios sobre ivermectina presentan un riesgo elevado de sesgo, muy poca certeza de la evidencia y que la evidencia existente es insuficiente para llegar a una conclusión sobre sus beneficios y sus daños (31). Aunque la eficacia de la ivermectina se está evaluando actualmente en varios estudios clínicos aleatorizados, la Organización Mundial de la Salud excluyó la ivermectina del estudio que copatrocinó, "SOLIDARITY" (16). La declaración del Comité de Expertos de Mectizan® (ivermectina) sobre la eficacia potencial de la ivermectina para la COVID-19 enfatizó que los resultados de la eficacia de la ivermectina para reducir la carga viral en cultivos de laboratorio, a niveles de dosificación muy superiores a los aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos de América (FDA) para el tratamiento de enfermedades parasitarias en humanos, no son suficientes para indicar que la ivermectina será beneficiosa desde el punto de vista clínico para reducir la carga viral en pacientes con COVID-19. En abril del año 2020, la FDA emitió una advertencia que la ivermectina destinada a su uso en animales no debe usarse para tratar COVID-19 en humanos.(7). La OPS desaconseja el uso de la ivermectina para todo fin diferente de aquellos para los que está autorizada y no la recomienda para el tratamiento del SARS CoV2 (31).

**PAUTAS TERAPEUTICAS**

Cuadro clínico	Rx de tórax	Tratamiento	Actitud
LEVE:	No indicada salvo grupos de riesgo	Sintomático	Tratamiento ambulatorio salvo que tenga comorbilidades
MODERADO:	Normal	Sintomático	Ingreso sin tratamiento antiviral (controversial)
	Cualquier infiltrado	Sintomático, valorar uso de esteroides si hay hipoxemia	Valorar uso de remdesivir
CRÍTICO:	Cualquier infiltrado	Sintomático Valorar uso de esteroides	Valorar uso de remdesivir Valorar otros inmunomoduladores

Se asociará antibioticoterapia empírica solo si se sospecha de sobreinfección bacteriana

## SINDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO RELACIONADO COVID-19 (SIM-C).

### Criterios diagnósticos (32-38):

- a. Niños y adolescentes de 0 a 19 años con fiebre desde hace tres días o más (CDC establece por >24 horas)
- b. Y dos de los criterios siguientes:
  - erupción cutánea o conjuntivitis no purulenta bilateral o signos de inflamación mucocutánea (boca, manos o pies);
  - hipotensión o choque;
  - características de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (incluidos signos ecocardiográficos o valores elevados de troponina/NT-pro BNP);
  - pruebas de coagulopatía (a partir del TP, el TTPa o de valores elevados de dímeros D);
  - problemas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal).
- c. Y: Valores elevados de marcadores de inflamación (VSG, proteína C reactiva o procalcitonina).
- d. Y: Ninguna otra causa microbiana evidente de inflamación, incluida la septicemia bacteriana y los síndromes de choque tóxico estafilocócico o estreptocócico.
- e. Y: Pruebas de COVID-19 (RT-PCR, pruebas antigénicas o serología positivas) o posible contacto con un enfermo de COVID-19.

### Manejo terapéutico recomendado para SIM-C (36, 37,39):

Actualmente no hay guías publicadas o recomendaciones internacionales consensuadas con respecto al tratamiento para SIM-C y no hay estudios que comparen la eficacia de alternativas de tratamiento. Sin embargo, hay informes publicados sobre los tratamientos que muchas instituciones han estado utilizando. Los tratamientos han consistido principalmente en cuidados de apoyo y cuidados dirigidos contra el proceso inflamatorio subyacente.

Las medidas de apoyo han incluido:

- Enfoque multidisciplinario que involucre especialistas en: cardiología, enfermedades infecciosas, inmunología, hematología, reumatología, medicina hospitalaria pediátrica y cuidados intensivos, para guiar el tratamiento individual del paciente.
- En pacientes clínicamente inestables con compromiso hemodinámico, utilizar tratamiento inmunomodulador con: Inmunoglobulina IV 2 gr/kg/día, infusión en 12 horas (o según tolerancia) asociado a Metilprednisolona 2 mg/kg/día IV por 3 a 5 días según evolución. Dependiendo de la gravedad del cuadro clínico se podrá considerar el uso de biológicos (p. Ej., Anakinra, 2 a 10 mg / kg / día, por vía subcutánea o intravenosa, divididos cada 6 a 12 horas).

- Considerar inicio de terapia antimicrobiana de amplio espectro según epidemiología local hasta descartar infecciones invasoras.
- En niños que cumplan criterios clínicos compatibles con enfermedad de Kawasaki o presenten alteraciones coronarias en la ecografía, agregar además tratamiento con Ácido Acetil Salicílico (Aspirina) 30-50 mg/kg/día (máximo 2 gramos) en 4 dosis hasta completar 48-72 horas afebril y disminución progresiva de parámetros inflamatorios y luego, 3 a 5 mg/kg (máximo 100 mg dosis) por 4 a 6 semanas o más según hallazgos ecográficos.
- Considerar según los exámenes de evaluación la necesidad de anticoagulación con enoxaparina.

## REFERENCIAS

1. Asociación Española de Pediatría (AEP). Documento de manejo clínico del paciente pediátrico con infección por SARS-COV-2. [Internet]. [citado 2020 Agosto 13]. Disponible en: [https://www.aeped.es/sites/default/files/21\\_8\\_aep-seip-secip-seup\\_documento\\_de\\_manejo\\_clinico\\_del\\_paciente\\_pediatrico.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/21_8_aep-seip-secip-seup_documento_de_manejo_clinico_del_paciente_pediatrico.pdf)
2. OMS. Manejo clínico de la COVID-19 27 de mayo de 2020 Orientaciones provisionales [Internet]. [citado 2020 Agosto 23]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332638/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-spa.pdf>
3. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *www.thelancet.com* [Internet]. 2020 [citado 2020 Sep 2];395:2020. Disponible en: <https://isaric.tghn.org/>
4. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;1-11.
5. Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734TM) in Participants With Moderate Coronavirus Disease (COVID-19) Compared to Standard of Care Treatment - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 2020 Sep 3]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04292730>
6. Gilead Sciences. Gilead Sciences Statement on Phase 2/3 Clinical Trial of Remdesivir in Pediatric Patients Hospitalized With COVID-19 [Internet]. [citado 2020 Sep 3]. Disponible en: <https://www.gilead.com/news-and-press/company-statements/gilead-sciences-statement-on-clinical-trial-of-remdesivir-in-pediatric-patients>
7. National Institutes of Health. COVID-19 Treatment Guidelines [Internet]. [citado 2020 Agosto 22]. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
8. Food and Drug Administration. Fact Sheet for Health Care Providers [Internet]. [citado 2020 Agosto 22]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/137566/download>
9. Darmawan D. Favipavir. *J Chem Inf Model*. 2019;53(9):1689-99.
10. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering* [Internet]. [citado 2020 Agosto 19].2020; (xxx):5-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>
11. Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova N V, Azarova VN, Blinow AA, Egorova AN, et al. AVIFAVIR for Treatment of

- Patients with Moderate COVID-19: Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial. [cited 2020 Aug 25]; Available from: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa1176/5890024>
12. Horby P, Landray M. Statement from the Chief Investigators of the Randomised Evaluation of COViD-19 thERapY (RECOVERY) Trial on lopinavir-ritonavir [Internet]. [cited 2020 Agosto 24]. Disponible en: [www.recoverytrial.net](http://www.recoverytrial.net).
  13. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(19):1787–1799.
  14. Horby P, Landray M. Statement from the Chief Investigators of the Randomised Evaluation of COViD-19 Therapy (RECOVERY) Trial on hydroxychloroquine [Internet]. [cited 2020 Agosto 24]. Available from: [www.recoverytrial.net](http://www.recoverytrial.net).
  15. Smith T, Bushek J, Prosser T. COVID-19 Drug Therapy [Internet]. Elsevier. 2020. [cited 2020 Agosto 30]. Disponible en: [https://www.elsevier.com/\\_data/assets/pdf\\_file/0007/988648/COVID-19-Drug-Therapy\\_2020-8-28.pdf](https://www.elsevier.com/_data/assets/pdf_file/0007/988648/COVID-19-Drug-Therapy_2020-8-28.pdf).
  16. Organización Mundial de la Salud. Ensayo clínico Solidaridad sobre tratamientos contra la COVID-19 [Internet]. [cited 2020 Agosto 25]. Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>
  17. Horby P, Landray M. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020. [Internet]. [cited 2020 Agosto 2]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2021436>
  18. Horby PW, Landray M. Dexametasona reduce la mortalidad hasta un tercio en pacientes hospitalizados con complicaciones severas por COVID-19 [Internet]. [cited 2020 Agosto28]. Disponible en: <http://repositorio.unan.edu.ni/2986/1/5624.pdf>
  19. Morgenstern J. Dexamethasone for COVID: The RECOVERY trial [Internet]. [cited 2020 Agosto 14]. Disponible en: <https://first10em.com/dexamethasone-for-covid-the-recovery-trial/>
  20. Parsons S, Sass L. Children’s Hospital Of The King’s Daughters: Treatment Guideline for COVID-19 in Children [Internet]. [cited 2020 Agosto 22]. Disponible en: <https://www.chkd.org/uploadedFiles/Documents/COVID-19/CHKD COVID 19 treatment guideline.pdf>
  21. Hoffmann-La Roche Ltd F. Media & Investor Release Roche provides an update on the phase III COVACTA trial of Actemra/RoActemra in hospitalised patients with severe COVID-19 associated pneumonia [Internet]. [cited 2020 Agosto 30]. Disponible en: <https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2020-07-29.htm>
  22. Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10223):e30–1. [cited 2020 Aug 22] Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30304-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30304-4)
  23. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;1–10. [Internet]. [cited 2020 Agosto 30]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcp2009575>
  24. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. The feasibility of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients: a pilot study. [Internet]. [cited 2020 Agosto 25]; Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.03.16.20036145>
  25. Li L, Li L, Zhang W, Zhang W, Hu Y, Tong X, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients with Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(5):460–470. doi:10.1001/jama.2020.10044
  26. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 46(6):1089–98. [Internet]. [cited 2020 Sep 3]; Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-020-06062-x>
  27. Tavazzi G, Civaldi L, Caneva L, Mongodi S, Mojoli F. Thrombotic events in SARS-CoV-2 patients: an urgent call for ultrasound screening. *Intensive Care Med* [Internet]. [cited 2020 Sep 3]; Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06040-3>
  28. Asociación-Española-de-Pediatría-(AEP). Enoxaparina [Internet]. [cited 2020 Agosto 28]. Disponible en: <https://www.aeped.es/pediamecum/generatpdf/api?n=84004>
  29. Arabi YM, Deeb AM, Al-Hameed F, Mandourah Y, Almekhlafi GA, Sindi AA, et al. Macrolides in critically ill patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Int J Infect Dis*. 2019; 81:184–90. [Internet]. [cited 2020 Agosto 26]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971219300529?via%3Dihub>
  30. Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, Mela-Lima B, Ponscarne D, Goldwirt L, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med Mal Infect*. 2020 Jun; 50(4): 384. [Internet]. [cited 2020 Agosto 26]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7195369/>
  31. Organización Panamericana de la Salud. La COVID-19.Recomendación sobre uso de ivermectina para el tratamiento de la COVID 19. [Internet]. [cited 2020 Jul 23] Disponible en: [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52379/OP-SIMSCDECOVID-19200033\\_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52379/OP-SIMSCDECOVID-19200033_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
  32. Centers for Disease Control and Prevention. HAN Archive - 00432 | Health Alert Network (HAN) [Internet]. [cited 2020 Agosto 15]. Disponible en: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>
  33. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in COVID-19. Version 1. *Arthritis Rheumatol*. 2020;0–3. [Internet]. [cited 2020 Sep 3] Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.41454>
  34. Hennon TR, Penque MD, Abdul-Aziz R, Alibrahim OS, McGreevy MB, Prout AJ, et al. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. *Prog Pediatr Cardiol*. 2020;57(May). [Internet]. [cited 2020 Sep 3] Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1058981320301016?via%3Dihub>
  35. Belhadjer Z, Bonnet D. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2. *Circulation*. 2020; 142(5):429–436 [cited 2020 Jun 4]; Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360>
  36. Asociación Española de Pediatría. Consenso nacional sobre diagnóstico, estabilización y tratamiento del Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS) [Internet]. [cited 2020 Agosto 15]. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/aep.sim-peds.v1.pdf>
  37. Ministerio de Salud Gobierno de Chile. Síndrome Inflamatorio

Multisistémico en niños, niñas y adolescentes con SARS-CoV-2 [Internet]. [citado 2020 Agosto 15]. Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/07/SíndromeInflamatorio-Multisistémico.pdf>

38. Organización Mundial de la Salud. Síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes con COVID-19: informe científico, 15 de mayo de 2020. Organización Mundial de la Salud [Internet]. [citado 2020 Sep 6]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/detail/11-05-2020-who-statement-tobacco-use-and-covid-19>
39. American Academy of Pediatrics. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Interim Guidance [Internet]. [citado 2020 Agosto 23]. Disponible en: <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-interim-guidance/>

## NEURO-COVID-19: A LA LUZ DE LA EVIDENCIA ACTUAL

Aliria Carpio (1), María Elena Ravelo (2),  
Norelis Rodríguez (3), Jisbelys Salazar (4)

### RESUMEN

El potencial neuroinvasivo del virus SARS-CoV-2 ha sido reconocido tras poco tiempo de haberse iniciado la pandemia; la presencia de receptores ACE2 en encéfalo y médula espinal facilitarían el proceso. Aunque no se conoce la patogénesis que ocasiona el virus en el sistema nervioso hay propuestas en relación a una acción directa (infección) y a complicaciones post-infecciosas inmunomediadas. Los investigadores describen que los síntomas neurológicos pueden acompañar o incluso preceder a la clínica respiratoria. La severidad de la sintomatología puede ir desde síntomas leves como cefalea, hiposmia o hipogeusia hasta condiciones críticas como encefalitis, encefalopatía, polineuropatías, miositis o enfermedades cerebrovasculares. Cada día se van sumando nuevas evidencias de alteraciones neurológicas, particularmente en la edad adulta; no obstante, ya hay algunos reportes en la edad pediátrica.

**Palabras clave:** SARS-CoV-2, neuroinvasión, receptores ACE2, encefalitis, anosmia, enfermedad cerebrovascular

### NEUROLOGY-COVID-19: IN LIGHT OF CURRENT EVIDENCE.

### SUMMARY

The neuroinvasive potential of the SARS-CoV-2 virus has been recognized shortly after the start of the pandemic; the presence of ACE2 receptors in the brain and spinal cord would facilitate the process. Although the pathogenesis caused by the virus in the nervous system is not known, there are proposals regarding direct action (infection) and immune-mediated post-infectious complications. Researchers describe that neurological symptoms can accompany or even precede respiratory symptoms. The severity of the symptoms can range from mild symptoms such as headache, hyposmia or hypogeusia to critical conditions such as encephalitis, encephalopathy, polyneuropathies, myositis or cerebrovascular diseases. New evidences of neurological alterations are added every day, particularly in adulthood; however there are already some reports in the pediatric age.

**Key words:** SARS-CoV-2, neuroinvasive, ACE2 receptors, encephalitis, anosmia, cerebrovascular disease.

### NEURO-COVID-19

La afectación neurológica producida por el coronavirus SARS-CoV-2 puede ocurrir en Sistema Nervioso Central (SNC) como Periférico (SNP) y es debida a mecanismos que incluyen la infección directa al Sistema Nervioso como también condiciones asociadas de tipo inflamatorio o de la coagulación. El receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) es crucial como mediador de enfermedades relacionadas con el coronavirus y su expresión de daño a nivel neuronal. Numerosos estudios han demostrado un aumento en los niveles séricos de citocinas como resultado de la infección por SARS-CoV2, de allí que la sobreproducción y toxicidad de las mismas pueden ser un factor relevante en el mecanismo de lesión neurológica. El SARS-CoV-2 puede ser considerado un virus neurotrópico y vasculotrópico.

### Diseminación

Si bien existen dos vías principales de diseminación del virus como es la hematogena y Trans-sináptica es importante resaltar el papel de los receptores como facilitadores de la infección. La capacidad del SARS-CoV-2 de generar infección primaria y luego propagarse a sitios distantes, incluido el SNC, se basa en su interacción con receptores específicos ubicados en las células huésped. Un gran número de trabajos experimentales confirman que a nivel de la envoltura viral del SARS-CoV-2 se encuentran glicoproteínas en forma de espiga que sobresalen de su superficie denominada proteína S siendo está el principal determinante del tropismo celular y patogenicidad del virus (1). La proteína S, media la entrada del SARS-CoV-2 en las células a través de la interacción con receptores celulares específicos como la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). Estos receptores también se expresan en neuronas del SNC, células gliales y endoteliales (2). La proteína S tiene la estructura de las proteínas de fusión clase I, que consta de dos subunidades funcionales contenidas en la misma proteína, la subunidad de superficie N-terminal (S1) responsable de la unión al receptor, y la subunidad de transmembrana (S2) que media la internalización viral.

Al unirse a su receptor, la proteína S es escindida por proteasas, como serían la proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2) permitiendo así la liberación de la subunidad S2, y la fusión de membranas e internalización de virus SARS-CoV2 (3). La inhibición farmacológica de (TMPRSS2)

1. Pediatra-Neurólogo. Servicio de Neurología, Hospital de Niños JM de los Ríos. Centro Médico Docente La Trinidad. Caracas
2. Pediatra-Neurólogo. Servicio de Neurología Centro Médico Docente La Trinidad- Policlínica Metropolitana. Caracas
3. Pediatra-Neurólogo. Servicio de Neurología Hospital de Niños JM de los Ríos. Hospital Ortopédico Infantil. Caracas
4. Pediatra-Neurólogo. Servicio de Neurología IVSS Maternidad Santa Ana, Caracas.

### Autor corresponsal

Dra. Aliria Carpio / Teléfono: +58414-3186877  
Correo electrónico: ally2704@hotmail.com



reduce significativamente la infección por SARS-CoV-2 (4).

La diseminación hematogena ocurre cuando el virus (SARS-CoV-2) ingresa al cerebro después de una viremia logrando atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) sea por penetración directa de la partícula viral a través del endotelio células de la BHE, o secuestrado por células de la sangre (monocitos, macrófagos o linfocitos citotóxicos). Estos se infectan en las vías respiratorias durante la fase aguda de la enfermedad y después logran transmigrar de la sangre al cerebro a través de la ruta celular entre las células endoteliales de la BHE. De hecho pueden facilitar la replicación del virus a nivel intracelular en las primeras etapas de la infección (5). Además, el SARS-CoV2 puede infectar las células mieloides periféricas durante las infecciones respiratorias, y los leucocitos infectados pueden servir como reservorios para la invasión del SNC. Por otro lado, el virus SARS-CoV2 también puede penetrar directamente al cerebro causando inflamación meníngea y daño a la integridad de la BHE a través de la liberación de mediadores inflamatorios.

Como segunda ruta principal de entrada al SNC del SARS-CoV-2 es a través del nervio olfatorio el cual sirve como vía para muchos virus en el SNC. Investigadores señalan que los diferentes tipos de células neuronales presentes en el epitelio olfatorio, que expresan el receptor ACE2, podría facilitar la unión, replicación y acumulación de SARS-CoV-2. Igualmente los receptores de (TMPRSS2) en las células neuronales facilitan Infección cerebral por SARS-CoV2 a través del axón anterógrado o transporte a lo largo del nervio olfatorio. En modelos animales, algunos estudios mostraron que la expresión de ACE2 murino y TMPRSS2 tienen la tendencia a aumentar con la edad determinada por análisis de microarrays (6).

Una vez que el virus invade el SNC, la primera línea de defensa es a través de la activación de la microglía (fagocitos mononucleares nivel del SNC). La presencia de células gliales activadas es indicativo de neuropatología y se considera un marcador de lesión cerebral e inflamación. La neuro-inflamación está asociada a daño secundario por secreción de citocinas, factores neurotróficos y activación de proteasas en la matriz celular. Recientemente, hay una creciente evidencia que muestra que las células gliales cerebrales pueden transformarse en células efectoras ocasionando daño neuronal (7). Por tanto, la microglía puede conferir neuroprotección a corto plazo o desencadenar una neurodegeneración dependiendo de la interacción con los mecanismos inflamatorios.

### Patogénesis

La infección por SARS-CoV-2 se ha demostrado estar asociada con altos niveles de citocinas, las cuales debido a reacción inmunitaria origina inflamación y lesión del tejido nervioso. La determinación de niveles de interleucina (IL) -6 y Ferritina son indicadores de hiperinflamación y gravedad SARS-CoV-2. Igualmente a nivel experimental se ha demostrado aumentos en las citocinas IL-6, IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$  con

mayor permeabilidad a nivel vascular tanto pulmonar como cerebral en los 6 días siguientes de inoculación en ratones. La integridad por si misma de la barrera hematoencefálica puede verse alterada por citocinas causando lesión y toxicidad inmunomediada en ausencia de diseminación o invasión viral directa. El estrés oxidativo podría estar presente en la fase temprana de liberación de citocinas proinflamatorias. De hecho, en la inflamación aguda hay un desequilibrio entre el aumento de la producción de radicales y la disponibilidad de moléculas antioxidantes resultando en un aumento estrés oxidativo sistémico. La inflamación y estrés oxidativo sistémico, inducido por SARS-CoV2 lesión pulmonar, podría tener efecto en el SNC causando disfunción neuronal (8).

Otro aspecto particular del efecto indirecto de la infección por SARS-CoV-2 es la regulación de los linfocitos citotóxicos circulantes tales como las células asesinas naturales (NK), de hecho estas células son necesarias para el control de la infección viral general. Se ha demostrado por investigadores como Zheng y colaboradores que el número total de NK y células T CD8 + se redujeron notablemente en pacientes con infección por SARS-CoV-2. Los datos destacan la importancia de mejorar la respuesta inmune de las células NK y evitar el agotamiento de citotóxicos y linfocitos en la etapa temprana de la infección por SARS-CoV-2 (9).

Los pacientes con COVID-19 a menudo sufren de hipoxia severa, causando daños subsiguientes al sistema nervioso como vasodilatación cerebral, edema intersticial y de las células cerebrales, obstrucción del flujo sanguíneo cerebral, isquemia y congestión.

La infección viral y la neuro-inflamación pueden facilitar el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas especialmente en individuos susceptibles como resultado de la interacción epigenéticas entre el huésped y la reacción ante el virus (10).

### Manifestaciones clínicas del Neuro-COVID-19:

Los pacientes con infección por SARS-CoV-2 pueden presentar desde síntomas respiratorios leves hasta fallo multiorgánico - respuesta inflamatoria sistémica. Debido a la patogenicidad del virus se han reportado diversidad de síntomas y complicaciones neurológicas, dividiéndose estas manifestaciones en 3 categorías (Figura 1).

**Encefalitis y meningitis:** Conociendo la patogenia de SARS-CoV2 a nivel de neuroinvasión y neurovirulencia, se han publicado 3 casos dentro de esta entidad clínica (Tabla 1).

**Encefalopatía:** Esta disfunción cerebral reversible se ha reportado con mayor frecuencia en los pacientes infectados por SARS-CoV-2, no solo en adultos sino también en pacientes pediátricos (Tabla 2).

**Enfermedades cerebrovasculares:** hemorragia cerebral; trombosis venosa profunda; enfermedad cerebrovascular: Se ha reportado en adultos especialmente aquellos con comorbilidades como hipertensión arterial, dislipidemias, enfermedades cardiovasculares, y a las formas graves del virus

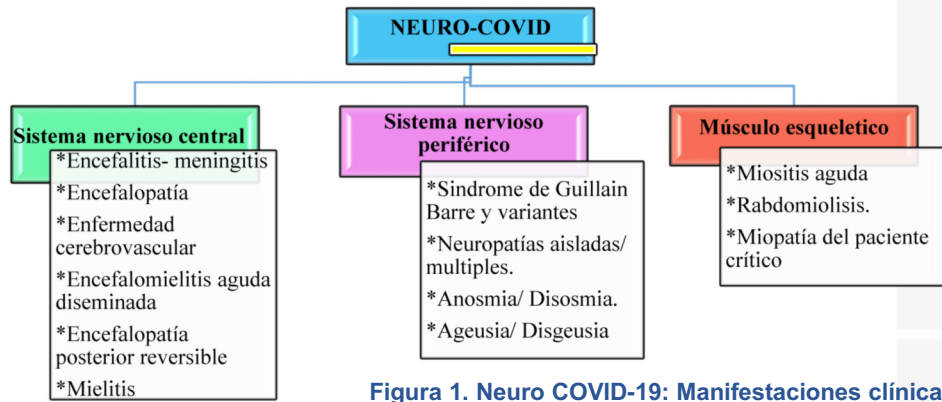


Figura 1. Neuro COVID-19: Manifestaciones clínicas

Tabla 1. Caracterización de casos clínicos publicados con encefalitis y meningitis en pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV2

N° casos	Tipo de estudio	Hallazgos clínicos	Paraclínicos	Comorbilidades	Tratamiento
1 paciente de 24 años (11)	Reporte de caso. Meningitis	Fiebre, cefalea, crisis motora generalizada, alteración de la consciencia, rigidez de nuca.	ARN del SARS-CoV-2 nasofaríngeo: negativo – en LCR: <b>positivo</b> . <b>PL:</b> Presión 320mmH2O/12 cel:10 Mo <b>RMNc:</b> Hiperintensidad periventricular der. Cambios de señal hiperintensos en lóbulo temporal mesial der. en hipocampo.	No	No
1 paciente de 40 años(12)	Reporte de caso. Romboencefalitis	Diplopía, ataxia, Alteración de la sensibilidad en brazo derecho, hipo. Desviación de la lengua hacia la derecha. Nistagmos. Disfunción agudo del tronco encefálico	<b>LCR:</b> Sin al. ( no se realizó PCR SARS-CoV 2) <b>RMNc:</b> Lesión con aumento en la intensidad pedúnculo cerebeloso inferior der., que se extiende hasta afectar una pequeña porción del cordón superior ( 13mm- transversal y 28 mm de extensión longitudinal) edema micro-hemorragia asociada/ supratentorial sin alteraciones	HTAGlaucoma	Gabapentina al egresar
Paciente de 56 años(12)	Reporte de caso Encefalitis viral	-	LCR: secuenciación genética SARS-CoV2	-	-

Fuente: Moriguchia et al, 2020 (11); Wong et al, 2020 (12); Zhou et al, 2020 (13).

SARS-CoV2 falla multiorgánica, aumento del dímero D y trombocitopenia (Tabla 3).

Trastornos desmielinizantes: Encefalomielitis aguda diseminada/Síndrome de encefalopatía posterior reversible. Se han reportado cuadros encefalopáticos asociados a cambios en la neuroimagen con predominio en sustancia blanca, asociado a respuesta inflamatoria, inmunomoduladora, HTA o farmacológicas (Tabla 4).

Mielitis: A la fecha de la presente revisión se han reportado 7 pacientes adultos con mielitis asociada a infección por SARS-CoV-2; el intervalo de tiempo entre las manifestaciones clínicas atribuidas al COVID-19 y las debidas a la mielitis (déficit motor, nivel sensitivo y disfunción esfinteriana) fue de 2 a 15 días (Tabla 5) (33-39).

Síndrome de Guillan-Barre y sus variantes: De los artícu-

los revisados se encontraron 9 reportes de caso y una serie de casos para un total de 15 pacientes adultos, de los cuales 11 se presentaron como polirradiculoneuropatía aguda y 4 como variante de Miller Fisher (Tabla 6). (40-49). Todos los pacientes presentaron manifestaciones inherentes a infección por SAR-CoV-2 de 4 a 23 días antes del inicio de la clínica neurológica. Todos los pacientes desarrollaron déficit motor, 5 con compromiso facial asociado, 2 con síntomas bulbares o disfagia y 1 con disautonomía. Se realizó estudio de LCR en 13 pacientes, de los cuales 2 resultaron normales y se evidenció disociación albumino-citológica en los 11 restantes; la determinación de PCR se realizó en 7 casos y todos resultaron negativos. En relación al patrón neurofisiológico, la electromiografía se realizó a 11 pacientes resultando desmielinizante en 9 y axonal en 2. De igual manera se realizó determinación

Tabla 2. Descripción de casos clínicos con encefalopatía asociado a infección por COVID 19

N° casos	Tipo de estudio	Hallazgos clínicos	Paraclínicos	Comorbilidad	Tratamiento
4 de 27 pacientes pediátricos (menores de 18 años) con sd inflamatorio sistémico (14)	Serie casos. Cohorte: 1/3 al 8/5/2020 retrospectivo	Encefalopatía (confusión, agitación), cefalea, signos de tronco encefálico, ataxia debilidad muscular y reflejos reducido	<b>RMNc:</b> Cambios de señal en el esplenio. <b>LCR:</b> (en 2 pacientes) acelulares, PRC SARS-CoV-2: negativos <b>BOC:</b> neg. <b>EEG:</b> (3 pacientes): lento <b>NMDA/ Ac anti-acuaporina 4:</b> neg <b>EMG y conducción nerviosa:</b> cambios miopáticos/ neuropáticos leves	1 paciente de 15 años con obesidad	IgIV Dexametasona  Uno de ellos no recibió
1 paciente de 72 años (15)	Reporte de caso	Mareos, cefalea, alteración del estado de consciencia, posterior a su ingreso (2 día) 2 crisis motoras generalizadas.	<b>PCR SARS CoV-2</b> nasof: positiva TC cráneo: Cambios isquémicos microvasculares crónicos, sin cambios agudos. / <b>No se realizó PL.</b> <b>Monitoreo EEG 24h:</b> 6 crisis electroclínicas temporal izq. y ondas agudas temporales izq. epileptogénicas.	HTA, Enf. coronaria con stent, DM tipo 2, Enf. renal hemodiálisis	LVT AVP
1 paciente de 41 años (16)	Reporte de caso	Alt. consciencia: Confusión. Agitación. Ptosis palpebral izquierda. Vómitos. Crisis motora de inicio desconocido	<b>TACc y RMNc:</b> Sin alteraciones. <b>EEG:</b> Lento difuso sin actividad epileptiforme PCR SARS CoV-2 nasofaringeo: (+) <b>PL:</b> sin pleocitosis- no se realizó PCR COVID 19: no disponibilidad	VIH bien controlado con dolutegravir-lamivudina	-
1 paciente lactante menor de 6 meses de edad (17)	Reporte de caso	Crisis focales motoras tónicas extremidades inferiores/mirada fija hacia arriba	PCR SARS CoV-2 nasofaringeo: + LCR normal/negativo SARS CoV-2 EEG prolongado: Descargas agudas temporales transitorias y Delta del vertex intermitente. RMNc: Normal.	Antecedentes familiares: Hermano con Iconvulsión febril	no
58 pacientes de 64 que ingresaron con clínica neurológica. Periodo 3 marzo al 3 de abril 2020 (18)	Retrospectivo Serie de casos Edad media de 63 años	69% pc Agitación (26 confusión). 39 pacientes- (67%) Signos difusos del tracto corticoespinal con ROT aumentados, Clonus y reflejo extensores bilaterales. 33%: Sd disejcutivo: falta de atención, desorientación	<b>RMNc:</b> (se realizó 13 pacientes): Realce en los espacios leptomeníngeos en 8 pc, en 11 pc imágenes de perfusión reportaron hipoperfusión frontotemporal bilateral. 2 paciente asintomáticos ECV isquémico agudo por Hiperintensidad focal. <b>EEG:</b> (8 pacientes) enlentecimiento bifrontal difuso. LCR (7 pc): 2 BOC +, 1 con hiperproteínoorraquia/ PCR SARS-CoV-2: negativo. <b>PCR nasofaringe SARSCoV2:</b> +	7 pacientes con antecedentes previos de epilepsia focal, ECV isquémico transitorio y deterioro intelectual leve	-
214 pacientes- 78 presentaron clínica neurológica. 16 de enero al 19 de febrero. (19)	Serie de casos Observacional Retrospectiva estudio Multicéntrico Wuhan- china Edad media de 52 años	3 categorías: SNC (53pc-24,8%): Mareos, cefalea, Alt de gusto y olfato Alt. de consciencia, ECV 4 isquémicos, 1 hemorrágico-fallecieron por IRA), ataxia/ convulsiones. <b>SNP Músculoesquelético</b>	PCR nasofaringe SARSCoV2: + TACC : lesiones isquémicas - hemorrágicas	HTA, DM. Enfermedades cardiacas, cerebrovascular, renal	
Femenina de 58 años (20)	Reporte de caso Encefalopatía hemorrágica necrosante aguda.	Fiebre alteración del estado de consciencia.	<b>PCR nasofaringe SARSCoV2:</b> +PL traumática no se logró realizar PCR-SARSCoV2 en LCR <b>TACC</b> sin contraste baja atenuación simétrica dentro del tálamo medial bilateral con angio y venograma por TAC normal. <b>RMNc:</b> Lesiones hemorrágicas con realce en bordes, dentro de los tálamos bilaterales, lóbulos temporales mediales y las regiones subinsulares	no	IgIV
Masculino 74 años (21)	Reporte de caso	Fiebre, Confusión, agitación. (Temblores en reposo Alteración en la marcha por Enf. Parkinson)	PCR nasofaringe SARSCoV2: + TACC: Alt. inespecíficas con hipodensidades subcorticales y periventriculares en parches ( <b>sin cambios en comparación 6 m</b> ). Autopsia: Postmortem microscopio electrónico: presencia de partículas virales en secciones de lóbulo frontal (cel. endoteliales) /PCR SARS CoV2 en LCR Postmortem negativo	Enfermedad de Parkinson	

Fuente: Abdel-Mannan. et al, 2020(14); Sohal et al, 2020(15); Haddad et al (16); Dugue et al., 2020 (17); Helms et al, 2020. (18); Mao et al., 2020 (19); Poyiadji et al, 2020 (20); Paniz-Mondolfi et al., 2020 (21).

LCR: líquido cefalorraquídeo, RMNc: Resonancia magnética cerebral, HTA: Hipertensión arterial, PCR: Proteína C reactiva, LVT: levetiracetam, AVP: Ácido valproico, TACC: Tomografía axial computarizada de cráneo, PL: punción lumbar, ECV: Enfermedad cerebrovascular, IRA: Insuficiencia respiratoria aguda, Pc: pacientes, SNP: sistema nervioso periférico, DM: Diabetes mellitus. Ref.: referencia. Sd: síndrome. Alt. alteración

Tabla 3. Descripción de casos clínicos de pacientes con infección por SARS-CoV2 asociado a complicaciones cerebrovasculares.

N° casos	Tipo de estudio	Hallazgos clínicos	Paraclínicos	Comorbilidad	Tratamiento
4 pacientes Dx ECV isquémico (22)	Serie de casos Retrospectivo Dx: ECV	Alteración de la consciencia, Disartria, 3 presentaron déficit focal agudo: parálisis facial, heminegligencia	PCR nasofaringe SARSCoV2: + Imagenología con evidencia de cambios focales ECV 3 con TACc 1 angioresonancia cerebral / vasos de cuello	HTA, 3 Dislipidemias, uno con estenosis carotídea DM, neuropatía	-
6 pacientes (edades entre 53 a 83) Sexo:5 M/1F	Serie de casos. Retrospectivo.	3 disartria, uno con afasia, 4 hemiparesia, 2 con alteraciones en la coordinación motora	PCR nasofaringe SARSCoV2: + TAC y RMN de cráneo con alteraciones focales, uno bilateral	3 con HTA, 2 con infartos al miocardio, 2 fibrilación auricular, 1 con ECV previo. / DM	Antiplaquetario Heparina de bajo peso molecular. 1 con drenaje ventricular externo
11 casos (edad entre 57-91 años) sexo:6 F/5M (24)	Serie de casos Retrospectivo Dx: ECV	Clínica neurológica 4 fallecieron	TACc cambios focales. PCR nasofaringe SARSCoV2: +	9 HTA 6 DM 3 ECV 3 fumadores 1 Cáncer	6 tratados con antiplaquetario 5 anticoagulante
4 paciente entre 64 – 82 años 2 fallecieron (25)	Serie de casos Retrospectivo Dx: ECV	3 Durante hospitalización: Hemiparesia, somnolencia, pérdida transitoria de la consciencia, confusión.	PCR nasofaringe SARSCoV2: + 1 LCR: Normal <b>4TAC/RMNC</b> lesiones multifocales EEG actividad normal/ Ondas lentas temporal	3 HTA, 2 ECV previo Fumador 1 infarto miocardio	Aspirina Uno LVT
5 casos. (edad entre 33 y 49 años) Sexo:4M/1F (26)	Serie de casos Retrospectivo Dx ECV	Hemiplejía. 4 con alteraciones de la consciencia. Disartria/1 afasia 2 déficit sensorial	PCR nasofaringe SARSCoV2: + <b>TAC y RNM cerebral.</b> Afectación de un territorio vascular		Antiplaquetario Colocación stent hemisferectomía
1 caso Masculino 31 años (27)	Presentación de caso clínico Hemorragia intracraneal	Cefalea Pérdida de la consciencia Confusión	PCR nasofaringe SARSCoV2: + en LCR: 2 negativos <b>TACc:</b> hemorragia subaracnoidea/Ruptura en la disección posterior arteria cerebelosa derecha. Control TAC. hidrocefalia		Drenaje ventricular externo. Stent cerebral Cirugía para solución de hemorragia y aneurisma.
2 casos Masculinos 57 años (28)	Serie de casos Retrospectivo Hemorragia intracraneal	Dilatación de pupilas. Coma	PCR nasofaringe SARSCoV2: + TACc: Hemorragia bilateral en cerebelo/ hidrocefalia. Hemorragia frontal con desplazamiento ventricular y múltiples hemorragias		UCI fallecieron
1 caso Masculino 59 años (29)	Caso clínico. Trombosis de seno venoso cerebral	Cefalea- HTA- fiebre  Posterior: Disfasia Debilidad extremidades	PCR nasofaringe SARSCoV2: + TACc hiperdensidad dentro del seno sagital superior, seno transversal derecho, seno sigmoideo y yugular interna superior derecha vena sugestiva de trombosis venosa./ venograma defecto de llenado seno sigmoideo derecho y trasverso	HTA DM- no insulino Tabaquismo- No actual	Heparina de bajo peso

Fuente: Avula et al., 2020 (22); Beyrouti et al, 2020(23); Li et al., 2020 (24); Morassi et al, 2020 (25); Oxley et al., 2020 (26); Al Saiegh et al., 2020 (27); Morassi et al., 2020 (28); Hughes et al., 2020 (29).

LCR: líquido cefalorraquídeo, RMNC: Resonancia magnética cerebral, HTA: Hipertensión arterial, PCR: Proteína C reactiva, LVT: levetiracetam, TACc: Tomografía axial computarizada de cráneo, ECV: Enfermedad cerebrovascular, DM: Diabetes mellitus. UCI: Unidad de cuidados intensivos, EEG: Electroencefalograma

de anticuerpos anti-gangliósidos en 6 pacientes y se reportó la presencia de Ac GD1b en un solo paciente con síndrome de Miller Fisher (46). En todos los pacientes utilizaron Inmunoglobulinas Intravenosas (IgIV) y en 2 de ellos plasmaféresis adicional.

**Disfunción olfatoria y gustativa:** Las alteraciones olfatorias y gustativas son la manifestación neurológica más común del SARS-CoV-2; sus frecuencias varían ampliamente en los estudios desde 5% (19) hasta 86% (50). En COVID-19, la anosmia no está típicamente acompañada de congestión nasal o rinorrea y es una forma de presentación clínica temprana común aún en ausencia de otros síntomas respiratorios (50); incluso se han descrito casos de anosmia súbita y aislada

como único síntoma del COVID-19 hasta en 3% de los casos (51). El momento de aparición de las alteraciones olfatorias y gustativas puede ser antes de la aparición de otros síntomas de COVID-19 en 11,8%, al mismo tiempo en 22,8% y después en el 26,7-65,4% de los casos (50,51). El tiempo promedio de recuperación fue de 7 días tanto para la anosmia como para la ageusia (52).

Varios estudios han reportado que las alteraciones olfatorias y gustativas fueron más frecuentes en mujeres y en personas jóvenes (50-52). De igual forma se ha observado que estas alteraciones son más frecuentemente reportadas en pacientes con cuadros clínicos de COVID-19 leves o moderados (53,54) que en los severos (65,0% vs 3,4%) (55). Basado en estudios

**Tabla 4. Caracterización de casos clínicos de pacientes con infección por SARS-CoV2 asociado a trastornos desmielinizantes**

N° casos	Tipo de estudio	Hallazgos clínicos	Paraclínicos	Comorbilidad	Tratamiento
1 caso 54 años Sexo: F (30)	Reporte de caso	Convulsiones Agitación. Alteración del estado de consciencia. Anosmia y ageusia.	<b>RMNc:</b> Lesiones desmielinizantes, Alt. SB periventricular, hiperintensa T2, sin restricción de la difusión ni realce de contraste, lesiones en bulbo-medular- medula espinal (cervical – dorsal). LCR: Normal. Virus neurotrópicos incluido SARS-CoV2 negativo Se descartó esclerosis múltiple. TACc: Normal PCR nasofaringe SARSCoV2: + EEG: Descargas en región frontotemporal derecha y difunden a hemisferio contralateral homologo.	Aneurisma de la arteria comunicante anterior tratamiento quirúrgico 20 años antes.	Esteroides dosis altas. (Dexametasona 20mg/día por 10 días) Lacosamida Levetiracetam Fenitoína
1 caso 40 años Sexo F (31)	Reporte de caso EMAD	Cefalea , mialgia, disfagia, disartria, encefalopatía, disfasia expresiva, Debilidad facial del lado izquierdo	PCR nasofaringe SARSCoV2: +LCR: Normal PCR HSV 1; 6; 2 y criptococo negativa. <b>RMNc:</b> Áreas extensas de alta señal en la sustancia blanca frontoparietal bilateral, lóbulos temporales anteriores, ganglios basales, cápsulas externas y tálamos. EEG: sin descargas paroxísticas.	No.	IgIV
2 pc 58 años/M 67 años/F Hospitaliza dos abril 2020 (32)	Serie de casos Síndrome de encefalopatía posterior reversible	Fluctuaciones de la TA. Alt. leve de consciencia <b>Riesgo para PRES</b> <b>Pc M:</b> HTA aguda/ Tocilizumab, sepsis. <b>Pc F:</b> Injuría aguda renal, Hemodiálisis, sepsis	<b>RMNc y TACc:</b> hallazgos compatibles con PRES: Hiperintensidad en sustancia blanca subcortical de ambos lóbulos occipitales y temporales posteriores. Hemorragia subaracnoidea. convexa	Masculino: hiperlipidemia Femenina: Hipertensión, obesidad, DM	Dexametasona: pc 1  Ambos recibieron: Midazolam, Lorazepam

Fuente: Zanin et al., 2020 (30) Zhang et al., 2020 (31) Kishfy et al, 2020 (32)

LCR: líquido cefalorraquídeo, RMNc: Resonancia magnética cerebral, HTA: Hipertensión arterial, PCR: Proteína C reactiva, TACc: Tomografía axial computarizada de cráneo, EEG: Electroencefalograma. SB: sustancia blanca.

**Tabla 5: Caracterización de casos clínicos de Mielitis asociada a infección por SARS-CoV-2**

Tipo de Estudio / N° Casos	Edad (años) / Sexo	Intervalo (días)	Paraclínicos	Tratamiento
Reporte de caso / 1 (33)	66 / M	7	PCR hisopado faríngeo (+) LCR: no realizado	Dexametasona IgIV
Reporte de caso / 1 (34)	32 / M	2	PCR hisopado faríngeo (+) LCR: No reportado RMNe: hiperintensidad difusa del cordón medular, edema medular cervical	Metilprednisolona
Reporte de caso / 1 (35)	28 / F	7	PCR hisopado faríngeo (+) LCR: pleocitosis mononuclear RMNe: hiperintensidad difusa de medular	Prednisolona Plasmaféresis
Reporte de caso / 1 (36)	60 / M	10	PCR hisopado faríngeo (+) LCR: pleocitosis mononuclear, hiperproteinorraquia, PCR (-), BOC (-) RMNe: hiperintensidad medular dorsal (transversa)	Metilprednisolona IgIV
Reporte de caso / 1 (37)	63 / M	12	2 PCR hisopado faríngeo (-) IgM e IgG para SARS-CoV-2 (+) LCR: pleocitosis mononuclear, hiperproteinorraquia, PCR (-) 2 RMNe: normales EMG: normal	IgIV Esteroides IV
Reporte de caso / 1 (38)	22 / F	15	PCR hisopado faríngeo y lavado broncoalveolar (+) LCR: hiperproteinorraquia, PCR (-) RMNe: normal	No reportado
Reporte de caso / 1 (39)	69 / F	8	PCR hisopado faríngeo (+) LCR: pleocitosis mononuclear, hiperproteinorraquia, PCR (-) RMNe: mielitis extensa cérvico-dorsal, necrosis T1	Metilprednisolona Plasmaféresis

Fuente: Zhao et al, 2020 (33) Al Ketbi et al, 2020 (34) Sarma et al, 2020 (35) Munz et al, 2020 (36) Zacharijanis et al, 2020 (37) Giorgianni et al, 2020 (38) Sotoca et al, 2020 (39).

PCR: Reacción en Cadena de Polimerasa LCR: Líquido Cefalorraquídeo RMNe: Resonancia Magnética Nuclear espinal IgIV: Inmunoglobulina Intravenosa, BOC: bandas oligoclonales EMG: electromiografía

**Tabla 6. Caracterización de casos clínicos de Síndrome de Guillain-Barre y sus variantes asociados a infección por SARS-CoV-2**

Tipo de Estudio / N° Casos	Edad (años) / Sexo	Intervalo (días)	Clínica	Paraclínicos	Tratamiento
Reporte de caso / 1 (40)	54 / F	14	Paraparesia simétrica, disfagia	PCR hisopado faríngeo (+) LCR: hiperproteínorraquia EMG: desmielinizante	IgIV
Reporte de casos / 2 (41)	38 / M 14 / F	21	1) Paraparesia, paresia facial bilateral, disautonomía, síntomas bulbares 2) Cuadriparesia	1) PCR hisopado faríngeo (+). LCR: hiperproteínorraquia. EMG: desmielinizante 2) PCR hisopado faríngeo: (+). LCR: hiperproteínorraquia, EMG: NR	1.- PA 2.- IgIV
Reporte de caso / 1 (42)	41 / M	10	Parestesias y debilidad en Msls	PCR hisopado faríngeo (+) LCR: no reportado EMG: desmielinizante	IgIV
Serie de casos / 5 (43)	No Reporte	5-oct	Tetraplejía en 3 (2 con compromiso facial) paraplejía con debilidad facial en 1 ataxia, parestesias y diplejía facial en 1	PCR hisopado faríngeo: 5 (+) LCR: 3 hiperproteínorraquia y 2 normales, PCR (-) en 5. Ac antigangliósido realizado en 3: negativos. RMNe realizado en 4: 2 realce de raíces caudales. RMNc: 1 realce de nervios faciales EMG: 3 desmielinizantes y 2 axonales	Todos: IgIV + 1 con PA adicional
Reporte de caso / 1 (44)	71 / M	7	Tetraparesia, parestesias en Msls	PCR hisopado faríngeo (+) LCR: hiperproteínorraquia, pleocitosis, PCR (-) EMG: desmielinizante	IgIV
Reporte de caso / 1 (45)	70 / F	23	Tetraparesia y parestesias en manos y pies	PCR hisopado faríngeo (+) LCR: hiperproteínorraquia EMG: desmielinizante	IgIV
Reporte de caso / 1 (46)	50 / M	5	Arreflexia, ataxia, y parálisis III nervio der	PCR hisopado faríngeo (+) LCR: hiperproteínorraquia, PCR (-) EMG: NR Ac anti GD1b (+)	IgIV
Reporte de caso / 1 (47)	36 / M	4	Ataxia, parálisis III nervio izq, parálisis de VI nervio bilateral, hiporreflexia	PCR hisopado faríngeo (+) LCR: NR EMG: NR Ac antigangliósido: NR RMNc: realce de III nervio izq	IgIV
Reporte de caso / 1 (48)	50 / F	16	Ataxia, diplopía, arreflexia, parestesias faciales	PCR hisopado faríngeo (+) LCR: hiperproteínorraquia. EMG: NR Ac antigangliósidos: (-) RMNc: normal	IgIV
Reporte de caso / 1 (49)	51 / F	14	Diplopía, debilidad Msls, ataxia, arreflexia	PCR hisopado faríngeo (-) IgG SARS-CoV-2: (+) LCR: hiperproteínorraquia. EMG: desmielinizante Ac antiGQ1b: (-) RMNc: normal	IgIV

Fuente: Scheild et al, 2020 (40) Paybast et al, 2020 (41) Farzi et al, 2020 (42) Toscano et al, 2020 (43) Alberti et al, 2020 (44) Padroni et al, 2020 (45) Gutiérrez-Ortiz et al, 2020 (46) Dinkin et al, 2020 (47) Manganotti et al, 2020 (48) Reyes-Bueno et al, 2020 (49).

Ref: número de referencia, RC: Reporte de Caso SC: Serie de Casos PCR: Reacción en Cadena de Polimerasa LCR: Líquido Cefalorraquídeo IgIV: Inmunoglobulinas Intravenosas, EMG: electromiografía RMNe: Resonancia Magnética Nuclear espinal RMNc: Resonancia Magnética Nuclear cerebral NO: No realizado, Msls: miembros Inferiores, PA: plasmaféresis. \*La clínica neurológica precedió los síntomas de fiebre y tos

experimentales se ha postulado que las personas infectadas con SARS-CoV-2 que muestren signos de disfunción olfatoria podrían representar a aquellos individuos con la respuesta inmune inicial más rápida y más fuerte contra el virus (56).

Miopatía: La injuria muscular esquelética ha sido reportada en pacientes con COVID-19; la frecuencia se ha reportado entre 10,7 y 26% (19, 57,58), con una proporción que se incre-

menta con la severidad de la enfermedad. A pesar de que hay varios casos de rabdomiólisis descritos, en las series de casos éstos representan sólo 0,2 - 1,1% de los pacientes (50,53). En las formas severas de COVID-19 se ha reportado miopatía del paciente crítico. No hay reportes de histopatología muscular y excepto en los casos de miopatía del paciente crítico no hay descripción de estudios electromiográficos (59,60).

**Tabla 7. Hallazgos de neuroimagen en pacientes con signos neurológicos asociados a COVID-19.**

Clínica / Diagnóstico	Tipo de imagen	Hallazgos
Estado epiléptico focal	RMNc	Negativo para lesiones agudas. Gliosis y atrofia en lóbulo temporo-parietal izquierdo
Encefalopatía necrotizante	TC y RMNc	TC: hipoatenuación simétrica en tálamo medial bilateral. ATC y VTC normales. RMNc: lesiones hemorrágicas que realzan el borde dentro del tálamo bilateral, temporal medial lóbulos y regiones subinsulares.
Disartria, hemiparesia derecha con compromiso facial ipsilateral	TC	Hemorragia aguda de los ganglios basales izquierdos
Sincope Trastorno del estado de consciencia	TC	Normal
Crisis epilépticas tónico-clónicas generalizadas	RMNc	Normal
Hemiparesia izquierda Enfermedad cerebrovascular	TC y ATC	TC: grandes áreas de hipoatenuación leve y pérdida de diferenciación de materia gris-blanca en el territorio derecho ACM y ACA bilaterales. ATC extracraneal: estenosis de alto grado en ACI proximal intracraneal: flujo notablemente disminuido en ramas de la ACM derecha
Cefalea, trastornos del estado de consciencia Trombosis venosa cerebral	TC y VTC	ARMN y VTC: trombosis del seno transversal izquierdo, vena de Galeno.

Fuente: Katal S, Balakrishnan S, Gholamrezaezhad A, 2020 (62).

**Tabla 8. Hallazgos de neuroimagen en pacientes pediátricos con coronavirus no SARS-CoV-2.**

Síntomas	Tipo de estudio / N	Imagen	Virus	Hallazgos
Síndrome encefalitis: fiebre, cefalea, rigidez de nuca, convulsiones, trastornos del estado de consciencia, signos de focalización	Serie de casos / 16	TC, RMNc	HCoV	8 con anomalías: 2 anomalías en el lóbulo temporal, 2 cambios en la región periventricular, 4 alteración de ganglios basales y tálamos
Encefalomiелitis diseminada trastornos sensitivos en miembros inferiores, trastorno para la marcha	Reporte de caso / 1	RMNc	HCoV	RMNc: hiperintensidad parcheada de la sustancia blanca con discreto realce con el contraste. RMNe: lesiones dispersas que no realzan con contraste en C4-C5 y T7-T8

Fuente: Katal et al, 2020 (62).

TC: tomografía computarizada RMNc: Resonancia Magnética Nuclear cerebral RMNe: Resonancia Magnética Nuclear espinal HCoV: coronavirus

## NEUROIMAGEN EN COVID-19

Al momento de realizar esta revisión no hay alteraciones imagenológicas características de la infección por SARS-CoV-2. La información disponible en la actualidad está basada en su mayoría con reportes realizados de estudios en adultos (Tabla 7) (61,62).

Los eventos cerebrovasculares (tanto isquémicos como hemorrágicos) son las anomalías radiológicas más comúnmente observadas en los pacientes adultos con COVID-19 (66). En la población pediátrica ha habido reportes radiológicos en infecciones por coronavirus (no COVID-19); en una serie de 22 pacientes pediátricos con infección corroborada por coronavirus (no SARS-CoV-2), 16 fueron sometidos a TC o RMNc y de ellos 8 resultaron anormales. Las anomalías reportadas fueron de carácter inespecífico (Tabla 8) (62).

## SECUELAS NEUROLÓGICAS DE LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2

Por el corto tiempo que ha transcurrido desde el inicio de la pandemia, aún no se conoce con exactitud las secuelas que pueda producir a nivel neurológico el COVID-19 (63); sin embargo ya se han publicado varios comunicados que expresan la preocupación de la comunidad científica por los potenciales efectos de la respuesta hiper-inflamatoria sistémica y la hipoxia prolongada sobre las habilidades cognitivas (atención, memoria, velocidad de procesamiento) de los pacientes afectados (50). En pacientes adultos se han reportado alteraciones neuropsiquiátricas como cambios de humor, psicosis, alteraciones sensoriomotoras y del comportamiento, que pueden estar presentes en la etapa aguda y continuar por semanas o meses o incluso presentarse en pacientes que han supe-

rado la infección (50,64).

De acuerdo con lo observado hasta el momento, la gran mayoría de pacientes que han tenido síntomas leves de COVID-19 se recuperan sin secuelas. No obstante, hay una gran incertidumbre al momento de establecer relaciones de causalidad con las diferentes entidades nosológicas que pueden aparecer en los pacientes con infección por SARS-CoV2 (65). Es razonable pensar que muchas de las secuelas serán consecuencia de la situación general del paciente, de las enfermedades preexistentes, la gravedad clínica y de los tratamientos empleados. Si bien la atención actual está sobre lograr el control de la enfermedad aguda, en un futuro próximo será necesario estudiar las consecuencias a largo plazo de la infección por SARS-CoV-2 (66).

## REFERENCIAS

- Walls A, Park Y, Tortorici M, Wall A, McGuire A, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. Epub 9 de marzo 2020. [epub ahead of print] [Citado: 9 de agosto 2020] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102599/pdf/main.pdf>
- Baig A, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. ACS Chem Neurosci. 2020; Epub 13 de marzo 2020. [epub ahead of print] [Citado: 9 de agosto 2020], Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7094171/pdf/cn0c00122.pdf>
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell. 2020; Epub 5 de marzo 2020 [epub ahead of print] [Citado: 11 de agosto 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102627/pdf/main.pdf>
- Yamaya M, Nishimura H, Deng X, Kikuchi A, Nagatomi R. Protease Inhibitors: Candidate Drugs to Inhibit Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Replication. Tohoku J Exp Med. 2020; 251:27-30. [epub ahead of print] [Citado: 11 de agosto 2020]. Disponible en: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/tjem/251/1/251\\_27/\\_pdf-char/en](https://www.jstage.jst.go.jp/article/tjem/251/1/251_27/_pdf-char/en)
- Tohidpour A, Morgun V, Boitsova B, Malinovskaya A, Martynova P, Khilazheva E. Neuroinflammation and Infection: Molecular Mechanisms Associated with Dysfunction of Neurovascular Unit. Front Cell Inf Microbiol. Published online 2017 Jun 20. [epub ahead of print] [Citado: 11 de agosto 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5476750/pdf/fcimb-07-00276.pdf>
- Butowt, R., Bilinska, K. SARS-CoV-2: olfaction, brain infection, and the urgent need for clinical samples allowing earlier virus detection. ACS Chem Neurosci. 2020. Published online 13 de abril 2020. [epub ahead of print] [Citado: 11 de agosto 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7160911/pdf/cn0c00172.pdf>
- Saitgareeva A, Bulygin K, Gareev I, Beylerli O, Akhmadeeva L. The role of microglia in the development of neurodegeneration. Neurol Sci 2020 Mayo 26. [Citado: 14 de agosto 2020] PMID: 32458252 DOI: 10.1007/s10072-020-04468-5
- Kumar S. Does the interdependence between oxidative stress and inflammation explain the antioxidant paradox? Oxid Med Cell Longev. 2016; 2016: 5698931. Published online 5 de enero 2020 [epub ahead of print] [Citado: 11 de agosto 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4736408/pdf/OMCL2016-5698931.pdf>
- Wang S, Le T, Kurihara N, Chida J, Cisse Y, Yano M, et al. Influenza virus-cytokine-protease cycle in the pathogenesis of vascular hyperpermeability in severe influenza. J Infect Dis. 2010; 202 (7): 991-1001. PMID: 20731583 DOI: 10.1086/656044
- Gatto E, Boccazzi J. COVID-19 and neurodegeneration: what can we learn from the past? [published online ahead of print, 12 de mayo 2020]. Eur J Neurol. 2020;10.1111/ene.14311. [Citado: 11 de agosto 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7273073/pdf/ENE-9999-na.pdf>
- Moriguchia T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-coronavirus-2. case report. Int J Infect Dis. 2020; 94: 55-58 [epub ahead of print] [citado: 10 de agosto 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7195378/pdf/main.pdf>
- Wong P, Craik S, Newman P, Makan A, Srinivasan K, Crawford E, et al. Lessons of the month 1: a case of rhombencephalitis as a rare complication of acute COVID-19 infection. Clin Med (Lond). 2020; published online May 5. [epub ahead of print] [Citado: 12 de agosto 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7354044/pdf/clinmed-20-3-293.pdf>
- Zhou L, Zhang M, Wang J, Gao J. Sars-Cov-2: underestimated damage to nervous system. Travel Med Infect Dis .2020; published online March 24. DOI:10.1016/j.tmaid.2020.101642 [epub ahead of print] [ citado: 10 de agosto 2020]. Disponible <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7269702/pdf/main.pdf>.
- Abdel-Mannan O , Eyre M, Löbel U, Bamford A., Eltze C, Hameed B, et al. Neurologic and Radiographic Findings Associated With COVID-19 Infection in Children. JAMA Neurol. 2020. [Online ahead of print] [Citado 14 de agosto] DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.2687
- Sohal S, Mossammat M. COVID-19 presenting with seizures. IDCases.2020; [epub ahead of print][citado: 10 de agosto 2020]. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7194035/pdf/main.pdf>
- Haddad S, Tayyar R, Risch L, Churchill G, Fares E, Choe M, et al. P. Encephalopathy and seizure activity in a COVID-19 well controlled HIV patient. IDCases.2020; 21: e00814. [epub ahead of print] [citado: 10 de agosto 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7228895/pdf/main.pdf>
- Dugue R, Cay-Martínez K, Thakur K, Garcia J, Chauhan L, Williams S, et al. Neurologic manifestations in an infant with COVID-19. Neurology. 2020; published online April 23. [epub ahead of print]. [ citado: 12 de agosto 2020]. Disponible en: <https://n.neurology.org/content/neurology/94/24/1100.full.pdf>
- Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl E, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. N Engl J Med. 2020; 382: 2268–2270. [epub ahead of print]. [ citado: 12 de agosto 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7179967/pdf/NEJMc2008597.pdf>
- Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol. 2020;77(6):683-690. Epub 2020 Apr 10. doi:10.1001/jama-



- neuro.2020.1127.
20. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology*.2020; published online 31 de March 2020. [epub ahead of print]. [citado: 13 de agosto 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7233386/pdf/radiol.2020201187.pdf>
  21. Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, Gordon R., Reidy J, Lednicki, et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol* .2020: 10.1002 / jmv.25915. [epub ahead of print]. [citado: 14 de agosto 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7264598/pdf/JMV-9999-na.pdf>
  22. Avula A, Nalleballe K, Narula N,Sapozhnikov S, Dandu V, Toom S, et al. COVID-19 presenting as stroke. *Brain Behav Immun*.2020: published online 28 april 2020[epub ahead of print] [ citado14 de agosto 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7187846/pdf/main.pdf>.
  23. Beyrouti R, Adams M, Benjamin L, Cohen H, Farmer S. Goh Y, et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.2020; 91 (8): 889-891. published online 30 april 2020 [epub ahead of print]. [citado: 16 de agosto 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7231545/pdf/jnnp-2020-323586.pdf>
  24. Li Y, Wang M, Zhou Y, Zhou Y, Chang J, Xian Y, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol*. Published online July 2 2020. doi: 10.1136/svn-2020-000431[epub ahead of print]. [citado: 16 de agosto 2020] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7371480/pdf/svn-2020-000431.pdf>
  25. Morassi M, Bagatto D, Cobelli M, D'Agostini, Gigli G, Bnà C, et al. Stroke in patients with SARS-CoV-2 infection: case series. *J Neurol*. 2020; published online May 20 2020. [epub ahead of print]. [citado: 16 de agosto 2020]. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7238403/pdf/415\\_2020\\_Article\\_9885.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7238403/pdf/415_2020_Article_9885.pdf)
  26. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. *N Engl J Med*. 2020; 382: e60 Published online April 28 2020. [epub ahead of print]. [citado: 20 de agosto 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7207073/pdf/NEJMc2009787.pdf>
  27. Al Saiegh F, Ghosh R, Leibold A, Avery M, Schmidt R, Theofanis T, et al. Status of SARS-CoV-2 in cerebrospinal fluid of patients with COVID-19 and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020; published online 30 de abril 2020. [epub ahead of print]. [ citado: 20 de agosto 2020]. Disponible en: <https://jnnp.bmj.com/content/jnnp/early/2020/04/30/jnnp-2020-323522.full.pdf>
  28. Morassi M, Bagatto D, Cobelli M,D'Agostini S, Gigli G, Bnà C, et al. Stroke in patients with SARS-CoV-2 infection: case series. *J Neurol*. 2020; published online may 20 2020. [epub ahead of print]. [citado: 20 de agosto 2020]. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7238403/pdf/415\\_2020\\_Article\\_9885.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7238403/pdf/415_2020_Article_9885.pdf)
  29. Hughes C, Nichols T, Pike M, Subbe C, Elghenzai S. Cerebral venous sinus thrombosis as a presentation of COVID-19. *EJ-CRIM*. 2020;7: doi:10.12890/2020\_001691. Published: 29/04/2020. [epub ahead of print]. [citado: 20 de agosto 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7213833/pdf/1691-1-13085-1-10-20200429.pdf>
  30. Zanin L, Saraceno G, Panciani P, Renisi G., Signorini L, Migliorati K, et al. SARS-CoV-2 can induce brain and spine demyelinating lesions. *Acta Neurochir (Wien)*. Epub May 4 2020. [epub ahead of print]. [citado: 20 de agosto 2020]. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7197630/pdf/701\\_2020\\_Article\\_4374.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7197630/pdf/701_2020_Article_4374.pdf)
  31. Zhang T, Rodricks MB, Hirsh E. COVID-19-associated acute disseminated encephalomyelitis: a case report. *Med Rx*. 2020. Version 21 de abril 2020 [epub ahead of print]. [ citado: 20 de agosto 2020]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.16.20068148v1.full.pdf>
  32. Kishfy L, Casasola M, Banankhah P, Parveza A, Jana Y, Shenoyb A. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) as a neurological association in severe Covid- J *Neurol Sci* .2020. [epub ahead of print]. [ citado: 20 de agosto 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7245308/pdf/main.pdf>
  33. Zhao K, Huang J, Dai D, Feng Y, Liu L, Nie S. Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: a case report. *Med Rxiv [Preprint]*. 2020 [citado 11 Abr 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.03.16.20035105>
  34. Al Ketbi R, Al Nuaimi D, Al Mulla M, Al Talai M, Samir M, Kumar N, et al. Acute myelitis as a neurological complication of Covid-19: a case report and MRI findings. *Radiol Case Rep*. 2020;15(9):1591-1595. doi: 10.1016/j.radcr.2020.06.001.
  35. Sarma D, Bilello L. A case report of acute transverse myelitis following novel coronavirus infection. *Clin Pract Cases Emerg Med* .2020. [citado 17 Agosto 2020]; 4(3) [aprox 3 p.]. Epub: 2020 May 12. Disponible en: <https://escholarship.org/uc/item/0mj588gb>
  36. Munz M. Wessendorf S, Koretsis G, Tewald F, Baegi R, Krämer S, et al. Acute transverse myelitis after COVID-19 pneumonia. *J Neurol*. 2020 [citado 17 Agosto 2020]; [aprox 2 p.]. Epub: 2020 May 26. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09934-w>
  37. Zacharladis A, Tulbu A, Strambo D, Dumoulin A, Di Virgilio G. Transverse myelitis related to COVID-19 infection. *J Neurol*. 2020 [citado 18 Agosto 2020]; [aprox 4 p.]. Epub: 2020 Jun 29. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09997-9>
  38. Giorgianni A, Vinacci G, Agosti E, Princiotta L, Mauri M, Baruzzi F. Transient acute-onset tetraparesis in a COVID-19 patient. *Spinal Cord*.2020 [citado 18 Agosto 2020]; [aprox 3 p.]. Epub: 2020 Jun 02. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41393-020-0493-8>
  39. Sotoca J, Rodríguez-Álvarez Y. COVID-19-associated acute necrotizing myelitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020 [citado 18 Agosto 2020]; 7(5): [aprox 3 p.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1212/NXI.0000000000000803>
  40. Scheild E, Diez D, Hadji-Naumov A, Bereznai B. Guillain-Barré during SARS-CoV-2 pandemic: A case report and review of recent literature. *J Peripher Nerv Syst*.2020 [citado 03 Agosto 2020]; [aprox 4 p.]. Epub: 2020 May 26. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jns.12382>
  41. Paybast S, Gorji R, Mavandadi S. Guillain-Barré Syndrome as a neurological complication of novel COVID-19 infection: a case report and review of the literature. *Neurologist*. 2020;25(4):101-103. doi: 10.1097/NRL.0000000000000291.
  42. Farzi MA, Ayromlou H, Jahanbakhsh N, Bavi PH, Janzadeh A, Shayan FK. Guillain-Barré syndrome in a patient infected with SARS-CoV-2, a case report. *J Neuroimmunol*. 2020 20; 346: 577294. doi: 10.1016/j.jneuroim.2020.577294.
  43. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med*.2020;382(26):2574-2576. doi:

- 10.1056/NEJMc2009191. PubMed PMID: 32302082; PubMed Central PMCID: PMC7182017.
44. Alberti P, Beretta S, Piatti M, Karantzoulis A, Piatti ML, Santoro P, et al. Guillain-Barré syndrome related to COVID-19 infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* .2020; 29;7(4): e741. doi: 10.1212/NXI.0000000000000741.
  45. Padroni M, Mastrangelo V, Asioli GM, Pavolucci L, Abu-Rumeileh S, Piscaglia MG, et al. Guillain-Barré syndrome following COVID-19: new infection, old complication?. *J Neurol* .2020; 267(7):1877-1879. Epub 2020 Apr 24. doi: 10.1007/s00415-020-09849-6.
  46. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez-Guerrero A, Rodrigo-Rey S, San Pedro-Murillo E, Bermejo-Guerrero L, Gordo-Mañas R, et al. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology*. 2020;95(5):e601-e605. Epub 2020 Apr 17. doi: 10.1212/WNL.00000000000009619.
  47. Dinkin M, Gao V, Kahan J, Bobker S, Simonetto M, Wechsler P, et al. COVID-19 presenting with ophthalmoparesis from cranial nerve palsy. *Neurology*. 2020; 95:221-223. Epub 2020 May 01. doi:10.1212/WNL.00000000000009700.
  48. Manganotti P, Pesavento V, Buoite A, Bonzi L, Campagnolo E, Bellavita G, et al. Miller Fisher syndrome diagnosis and treatment in a patient with SARS-CoV-2. *J Neurovirol* .2020 [citado 18 Agosto 2020]; [aprox 2 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s13365-020-00858-9>.
  49. Reyes-Bueno J, García-Trujillo L, Urbaneja P, Ciano-Petersen N, Postigo-Pozo M, Martínez-Tomas C. Miller-Fisher syndrome after SARS-CoV-2 infection. *Eur J Neurol*. 2020 5:10.1111/ene.14383. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ENE.14383>.
  50. Lechien J, Chiesa-Estomba C, De Siaty D, Horoi M, Le Bon S, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* .2020;277(8):2251-2261. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1.
  51. Spinato G, Fabbri C, Polesel J, Cazzador D, Borsetto D, Hopkins C, et al. Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA*. 2020; 323(20):2089-2090. doi: 10.1001/jama.2020.6771.
  52. Lee Y, Min P, Lee S, Kim SW. Prevalence and Duration of Acute Loss of Smell or Taste in COVID-19 Patients. *J Korean Med Sci*. 2020;35(18): e174. Disponible en: <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e174>.
  53. Romero-Sánchez C, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, Sánchez-Larsen A, Layos-Romero A, García-García J, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. *Neurology*. 2020;95(8): e1060-e1070. doi: 10.1212/WNL.0000000000009937. Epub 2020 Jun 1.
  54. Wang L, Shen Y, Li M, Chuang H, Ye Y, Zhao H, et al. Clinical manifestations and evidence of neurological involvement in 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2020;1-13. doi: 10.1007/s00415-020-09974-2. Epub 2020 Jun 11.
  55. Chen X, Laurent S, Onur O, Kleineberg N, Fink G, Schweitzer F, et al. A systematic review of neurological symptoms and complications of COVID-19. *J Neuro* .2020. Epub 2020 Jul 20. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10067-3>.
  56. Yachoul Y, El Idrissi A, Belapasov V, Ait Benali S. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. *Neurol Sci*. 2020;1-13. doi: 10.1007/s10072-020-04575-3. Epub 2020 Jul 28.
  57. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. Epub 2020 Feb 28.
  58. Cummings M, Baldwin M, Abrams D, Jacobson S, Meyer B, Balough E, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet* .2020;395(10239):1763-1770. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31189-2. Epub 2020 May 19.
  59. Madia F, Merico B, Primiano G, Lucio S, De Pascale G, Servidei S. Acute myopathic quadriplegia in COVID-19 patients in the intensive care unit. *Neurology*. 2020;10.1212/WNL.000000000010280. doi: 10.1212/WNL.000000000010280.
  60. Tankisi A, Harbo T, Markvardsen L, Andersen H, Pedersen T. Critical illness myopathy as a consequence of Covid-19 infection. *Clin Neurophysiol*. 2020;131(8):1931-1932. doi: 10.1016/j.clinph.2020.06.003. Epub 2020 Jun 12.
  61. Faez M. Brain imaging findings in COVID-19: What do we know so far?. *J Neuroradiol*.2020;47:329-330. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2020.05.004>
  62. Katal S, Balakrishnanb S, Gholamrezanezhad A. Neuroimaging and neurologic findings in COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review in 116 patients. *J Neuroradiol*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2020.06.007> (Epub ahead of print)
  63. Varathara A, Thomas N, Ellul M, Davies N, Thomas P, Tenorio E, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry*. 2020. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30287-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30287-X)
  64. Ogier M, Andeol G, Sagui E, Dal Bo G. How to detect and track chronic neurologic sequelae of COVID-19? Use of auditory brainstem responses and neuroimaging for long-term patient follow-up *Brain, Behav, Immun Health*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100081>
  65. Heneka M, Golenbock D, Latz E, Morgan D, Brown R. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease Alzheimer's Research & Therapy. 2020. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00640-3>
  66. Ritchie K, Chan D, Watermeyer T. The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage?. *Brain Comm*.2020;2(2):1-5.

## COVID-19 Y OFTALMOLOGÍA: UNA VISIÓN ACTUALIZADA

Yadira Armas Aponte (1), Esmeralda Limardo Ayala (2), José Toledo Toledo (3)

### RESUMEN

Desde la aparición de COVID-19 en Wuhan, China, y su diseminación por el mundo, se ha documentado la afectación ocular en diversos estudios pero este aspecto no ha sido estudiado en profundidad. Las manifestaciones oculares se presentan en un 0.8 % a 4.7 % de los pacientes. Los estudios demuestran que el virus está presente en lágrimas y secreciones conjuntivales, convirtiendo a éstas en una vía de transmisión. El personal de Oftalmología se encuentra a riesgo de contraer la enfermedad debido a la cercanía física a pacientes potencialmente infectados en un examen de rutina. La manifestación ocular más frecuente de COVID-19 es inflamación del segmento anterior como Conjuntivitis, pero recientemente se ha descrito afectación en retina asociada a COVID-19. Esta enfermedad tiene menor incidencia en la población infantil pero siempre debe ser tomada en cuenta ya que es una entidad potencialmente fatal. Como resultado de la cuarentena, se ha descrito una mayor incidencia de miopía infantil y la aparición de la telemedicina como recurso de atención médica. En este artículo se trata de hacer una revisión actualizada de la COVID-19 desde la perspectiva oftalmológica, su epidemiología y medidas de prevención. También se presenta el primer reporte de hallazgos en retina asociados posiblemente a COVID-19 usando la Tomografía Óptica Coherente (OCT). Son necesarios más reportes de la afectación ocular de la COVID-19 para establecer un consenso médico y diseñar estrategias para enfrentar pandemias similares en el futuro.

**Palabras clave:** COVID-19, lágrimas, conjuntivitis, uveítis, retinitis, prevención

### COVID-19 AND OPHTHALMOLOGY: AN UPDATED LOOK

#### SUMMARY

Since the outbreak of COVID-19, beginning in Wuhan, China, and its subsequent spread all over the world, ocular involvement has been documented in various reports but it has not been deeply studied. Ocular manifestations are reported in about 0.8 to 4.7 % of all COVID-19 cases. Multiple investigations have described the presence of COVID-19 in tears as well as in conjunctival secretions, making tear drops a possible transmission source. Ophthalmology related personnel are at high risk of getting infected due to close contact with a potentially ill patient during a routine examination. The most frequent form of COVID-19 ocular clinic manifestation is anterior segment inflammation, like conjunctivitis, but retinal tissue has been involved recently, related to COVID-19 infections. The disease has a low incidence on pediatric population but it cannot be overlooked since there is always a risk of death in certain cases. Quarantine as a measure to avoid the spread of covid-19 has showed some other effects on population like increasing myopia in children and the usefulness of telemedicine as an emerging resource for medical assistance. In this article, we intend to show an actual overview of covid-19 from the ophthalmologic perspective, epidemiology, and preventive measures. a report of a retinitis covid-19 related case, with intraretinal changes validated by OCT is also described in this review. More investigations about covid-19 ocular involvement are required in order to establish a medical consensus to develop new strategies to face similar pandemic crisis in the future.

**Key words:** COVID-19, tears, conjunctivitis, uveitis, retinitis, prevention

### INTRODUCCIÓN

La pandemia por COVID-19, cuyos primeros casos aparecieron en la ciudad china de Wuhan en diciembre del 2019, se ha ido extendiendo a todas partes del mundo, convirtiendo a América del Sur en un epicentro importante con un aumento progresivo y significativo de casos y fallecidos (1).

Las manifestaciones oculares en la infección por COVID-19 no han sido hasta el momento estudiadas en profundidad, por lo tanto la literatura sobre el tema sigue siendo limitada, y su frecuencia varía entre 0,8 a 4,7 % de los casos (2). Los primeros hallazgos oculares descritos inicialmente

en COVID-19 fueron realizados en pacientes hospitalizados por insuficiencia respiratoria grave con neumonía. En ese momento se pensaba que las manifestaciones oculares estaban presentes sólo en pacientes graves. Estos pacientes presentaban signos y síntomas en segmento anterior: epífora, quemosis, conjuntivitis y/o congestión conjuntival (3). La conjuntivitis y la queratoconjuntivitis son las manifestaciones oculares más frecuentes, y aunque éstas no se encuentran presentes en todo paciente con diagnóstico de COVID-19, pueden ser la primera manifestación de la enfermedad.

“La mayoría de los virus respiratorios pueden causar conjuntivitis; cuando hay infecciones por adenovirus o influenza vemos conjuntivitis con frecuencia. La infección por SARS-CoV-2 no produce conjuntivitis con frecuencia, pero es posible que la conjuntivitis sea un signo de COVID-19. Al manejar esta afección, debemos tener mucho cuidado con cualquier procedimiento que implique tocar el ojo” (4). Los resultados en muchos casos de conjuntivitis son contradictorios, la metodología empleada para la recolección de muestra es diferente en muchos pacientes, se requiere un mayor número de estudios. La prueba disponible y más aceptada por la

- 
- (1) Oftalmólogo Pediatra. Instituto Diagnóstico San Bernardino  
 (2) Oftalmólogo Pediatra. Unidad Oftalmológica Los Altos  
 (3) Oftalmólogo Pediatra. Escuela de Medicina José María Vargas, U.C.V. Hospital Vargas de Caracas. Centro Médico de Caracas, San Bernardino

Autor correspondiente:  
 Dra. Esmeralda Limardo Ayala. Teléfono (58) 424-2398890  
 correo electrónico: esmelin1@gmail.com

OMS para detectar el virus y hacer el diagnóstico de COVID-19, está basada en la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR), prueba ésta muy específica, pero no con la sensibilidad esperada, encontrándose un número importante de falsos negativos como aparece en diferentes reportes (4). En cuanto a la población pediátrica se estima que los casos de COVID-19 en menores de 18 años pueden ser menos graves y experimentan síntomas diferentes al adulto. Un alto porcentaje de niños infectados son asintomáticos o son casos que pasan inadvertidos y un porcentaje muy reducido de niños es testado (5). En la población pediátrica se ha descrito que existen diferencias en la localización y afinidad de estos receptores ECA2 al virus. Al igual que en el adulto la primera manifestación ocular y la más frecuente en este grupo por edad es la conjuntivitis.

EL SARS CoV 2 presenta un potencial neurotrópico, es hasta ahora que se comienza a estudiar la posibilidad de que éste no solo invade la superficie ocular sino que puede producir cambios a nivel de la retina. Otros coronavirus que afectan a los animales producen uveítis, retinitis y neuritis óptica. En esta revisión se presenta el primer informe de hallazgos en retina asociados posiblemente a COVID-19 usando la Tomografía Óptica Coherente (OCT) realizado en Brasil (6).

### SISTEMA RENINA / ANGIOTENSINA

A nivel general se promueve una investigación sobre la localización de los receptores de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA2) en varios órganos: pulmón, riñón, corazón, intestino y ojo. En la población pediátrica se ha descrito que existen diferencias en la localización y afinidad de estos receptores al virus. Sabemos que la proteína de espiga del SARS-CoV-2 se une a los receptores celulares de la enzima convertidora. En varias estructuras oculares están presentes estos receptores. Aunque el ojo puede ser una ruta de entrada para el virus, no parece ser el conducto principal debido a la densidad de receptor relativamente baja y porque la película lagrimal proporciona inmunidad innata. Aun así esto plantea una hipótesis de cómo pudiera ser la forma de ingreso del virus a través del ojo (7). Entre los pacientes a riesgo de padecer COVID-19 se describen aquellos portadores de enfermedades previas, como diabetes y/o patologías que ameriten tratamiento inmunosupresor. La presencia de receptores ECA2 en el páncreas de pacientes portadores de COVID-19 se asocia a daño en los islotes pancreáticos, con la subsiguiente diabetes e hiperglicemia, siendo este elemento un factor de riesgo importante en la severidad de la infección y mortalidad por COVID-19, así como el uso prolongado de corticosteroides por enfermedades previas también puede condicionar hiperglicemias sostenidas y mayor susceptibilidad para contraer COVID-19 en formas más graves (8). En Oftalmología, como en otras especialidades médicas, existen patologías que necesitan del uso de inmunosupresores para el tratamiento y control de las mismas. Por mencionar sólo una, la uveítis activa

no infecciosa no responde al tratamiento tópico y requiere el uso de corticosteroide periocular o inmunosupresores sistémicos para su control, esto hace a esta persona más sensible a contraer COVID-19 en formas más graves como ya ha sido descrito. Este paciente debe ser tratado por un grupo multidisciplinario (oftalmólogo, inmunólogo ó infectólogo) que se encargue de buscar la mejor opción de tratamiento para tratar dicha enfermedad. Desde el punto de vista oftalmológico una opción sería el corticosteroide intravítreo con la finalidad de retrasar el uso de inmunosupresores sistémicos (9).

### MANIFESTACIONES OCULARES DE COVID-19

La infección por COVID-19 ha cambiado el mundo tal y como lo conocemos. Los síntomas han ido variando y saliendo a la luz otros tantos, por lo que la necesidad de constantes actualizaciones es requerido cada vez más en un corto período de tiempo. Una de las áreas que se han investigado es cómo afecta el virus y la enfermedad a la salud visual y cuáles son sus consecuencias a largo plazo. Ya desde la primera revisión bibliográfica de este consenso (2), publicada en Mayo 2020, comentamos sobre las posibles manifestaciones a nivel ocular, como lo demuestran diversas investigaciones. En un estudio realizado en Wuhan (10) con 334 pacientes confirmados positivos para la enfermedad, se registraron síntomas oculares como ojo seco (20,9%), visión borrosa (12,7%), sensación de cuerpo extraño (11,8%) y congestión conjuntival (4,7%). En una comunicación on-line, el Dr. Jorge Alió (11) en Alicante, refiere que la conjuntivitis por el nuevo coronavirus puede afectar a cerca de 2 de cada 10 casos. Sin embargo, en general la afectación ocular reportada en las distintas investigaciones a nivel mundial es baja (entre el 0,8 y 4,7%), pero por la implicación que representa el ojo como posible vía de propagación (12) se hacen necesarias nuevas revisiones.

### AFECTACIÓN DEL SEGMENTO ANTERIOR:

El saco conjuntival está anatómicamente conectado a la cavidad nasal a través del conducto lacrimonasal y la mayoría de las infecciones del tracto respiratorio superior albergan el organismo en la mucosa nasal. Dado que con más frecuencia estas infecciones son de etiología viral, la aparición de conjuntivitis no es infrecuente. La mayoría de los estudios (13) han demostrado que el cuadro oftalmológico más frecuentemente asociado a COVID-19 es la conjuntivitis (siendo incluso la primera manifestación) y que las lágrimas y secreción conjuntival de éstos pacientes contenían ARN viral. Se sabe que la proteína de espiga del SARS CoV-2 se une a los receptores celulares de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA2) y así mismo como se han detectado estos receptores en varios órganos como el pulmón, riñón, corazón, intestino, también se han detectado en el ojo (14), en tejidos como retina, coroides y epitelio conjuntival, sin embargo la replicación viral en el epitelio conjuntival sigue siendo un

enigma. En la población pediátrica se ha descrito que existen diferencias en la localización y afinidad de éstos receptores al virus, ello pudiese explicar, en parte, la diferencia de afectación del COVID-19 con respecto al adulto (15).

La conjuntivitis del coronavirus se presenta similar a otras conjuntivitis virales, comienza como una hiperemia conjuntival con frecuencia unilateral (pudiendo ser bilateral asimétrica) con reacción folicular y descarga acuosa transparente (16). El paciente lo refiere como ojo rojo, lagrimeo y molestia ocular leve (no cursa con dolor). Ha sido descrita como síntoma inicial en pacientes que luego desarrollan los demás síntomas con una frecuencia menor del 1% (17). En general, los pacientes afectados pueden desarrollarla al principio ó durante el curso de la enfermedad. Lai y cols. (14) reportaron un hombre de 30 años que presentó lagrimeo, ojos rojos y sensación de cuerpo extraño (diagnosticado como conjuntivitis aguda bilateral) 13 días después de iniciar la enfermedad, el RT-PCR (Reacción en Cadena de Transcriptasa Reversa de la Polimerasa) de la muestra conjuntival detectó la presencia de ARN viral, se le indicaron gotas oftálmicas de Ribavirin 4 veces al día. A los 6 días los síntomas oculares se resolvieron y las muestras conjuntivales fueron negativas para SARS CoV-2. Para describir la multiplicidad de síntomas oculares en COVID-19, Navel y cols. (18) reportaron el primer caso de conjuntivitis hemorrágica pseudomembranosa en un hombre de 63 años de edad quién presentó síntomas de influenza, desarrollando neumonía, requiriendo hospitalización y posterior traslado a la UCI; es diagnosticado COVID-19 por RT-PCR en la muestra de secreción bronquial y 17 días después del inicio de los síntomas sistémicos, apareció la primera manifestación ocular con hiperemia conjuntival y secreción clara exacerbándose hasta presentar reacción folicular, petequias, hemorragia tarsal, quemosis y pseudomembranas. Bajo evaluación con fluoresceína en lámpara de hendidura, se identificaron filamentos mucosos y queratitis punctata superficial. No hubo evidencia de alteración de vítreo ni retina en la evaluación fundoscópica. Le fue indicado tratamiento tópico con azitromicina y esteroides más medidas generales. Fueron tomadas muestras de raspado y frotis conjuntival para análisis con RT-PCR a intervalo de 3 días resultando negativas para SARS CoV-2 (complicando el diagnóstico). Sugieren que se debe ser cuidadoso con las complicaciones oculares en pacientes con COVID-19 grave en UCI, para prevenir las secuelas, identificar todas las características clínicas de SARS CoV-2 y considerarlo como posible factor de propagación de la infección.

De acuerdo a la literatura publicada (14) recientemente sobre conjuntivitis y COVID-19, las muestras de lágrimas e hisopado conjuntival en su mayoría han reportado ser positivo para el nuevo coronavirus, por lo que debería ser un procedimiento de rutina la toma de las muestras para análisis por RT-PCR, en todo paciente sospechoso o confirmado COVID-19 con clínica de conjuntivitis. Dicha recolección debe hacerse sin anestesia, usando un hisopo descartable tomando muestras de fórnix conjuntival inferior, almacenarse en un

medio de transporte universal a 4°C y enviarse para ensayo de RT-PCR; debiendo repetirse a intervalo de 2 a 3 días.

Al igual que otras conjuntivitis virales, la asociada con el nuevo coronavirus tiene un curso benigno, autolimitada en su mayoría (19), con un período de evolución natural que dura entre 7 a 10 días y no tiene un tratamiento específico. Usualmente se indican antiinflamatorios tópicos débiles, compresas frías, lágrimas artificiales y lavado ocular frecuente. En muy pocos casos, los investigadores utilizaron antivirales, como ribavirin tópico. Resulta de vital importancia para el profesional de la salud visual, los reportes de casos de contagios en las consultas ambulatorias, (como el del Dr. Li Wenliang en Wuhan), así como también la transmisión de la enfermedad a través de contactos asintomáticos; por su implicación en la propagación de COVID-19 al oftalmólogo (20,21).

### AFECTACIÓN DEL SEGMENTO POSTERIOR:

Hasta Mayo del 2020, no habían reportes de hallazgos ó clínica de alteraciones en el segmento posterior del ojo (vítreo y retina) atribuidos a la enfermedad del nuevo coronavirus (COVID-19), sin embargo en el transcurso del desarrollo de la pandemia ha habido una preocupación con respecto a la evidencia de un síndrome inflamatorio con hallazgos clínicos variables, semejante a la enfermedad de Kawasaki (conocida patología en la población pediátrica) que ha afectado principalmente a niños y adolescentes, observado con una frecuencia 30 veces mayor en Italia. Foong NG y cols (22) describieron un síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico en 3 adolescentes con serología confirmada para infección por SARS CoV-2 que presentaban fiebre, conjuntivitis, rash, síntomas gastrointestinales y shock circulatorio. Paula y cols. (6) en un estudio realizado en Brasil, presentan una serie de 12 pacientes adultos (6 hombres y 6 mujeres, entre 25 y 69 años) con enfermedad confirmada de COVID-19, todos sintomáticos presentando fiebre, astenia y disnea. Sólo 2 fueron hospitalizados pero ninguno ameritó entrar a la UCI, 9 de los 12 pacientes dieron positivo para SARS CoV-2 por RT-PCR y sólo 2 dieron positivo en pruebas de anticuerpo para COVID-19. A las 2 semanas del inicio de los síntomas, evaluaron la retina de los 12 sujetos utilizando OCT (Tomografía de Coherencia Óptica) evidenciando lesiones hiperreflectantes a nivel de las células ganglionares y la capa plexiforme interna (más prominente en el haz papilo macular de ambos ojos). Además en la evaluación de fondo de ojo, 4 pacientes tenían sutiles manchas algodinosas y microhemorragias retinianas. Aún cuando están descritos retinitis y neuritis óptica en infecciones por coronavirus en animales, éste es el primer informe de hallazgos retinianos asociados con infección por COVID-19 en humanos y podrían estar asociados con manifestaciones del sistema nervioso central. Bettach y cols, presentaron el caso (23) de una mujer de 54 años de edad sin aparente comorbilidad, que ingresa a la UCI con clínica de sín-

drome inflamatorio severo, con el único dato relevante de serología (IgG) positiva para SARS CoV-2 y PCR negativo para COVID-19 en muestra de raspado nasofaríngeo. Le diagnostican Síndrome Inflamatorio Multisistémico secundario a infección por COVID-19 y a las 2 semanas presenta visión borrosa bilateral, evidenciando en su evaluación oftalmológica, agudeza visual de 20/40 ambos ojos y clínica de uveítis anterior aguda dada por: marcada hiperemia conjuntival, edema corneal central, pliegues en la membrana de Descemet, precipitados queráticos en la mitad inferior de la córnea, tyndall y flare de 1+ y además pequeñas hemorragias intrarretinales focales en el examen de fondo de ojo. Fue tratada con dexametasona (gotas oftálmicas) y cicloplegia, mejorando la sintomatología a los 4 días. Éste sería el primer caso documentado de uveítis bilateral como parte del síndrome inflamatorio multisistémico visto en la infección por COVID-19. Los autores postulan que la uveítis anterior se presentaría secundaria a la infección por COVID-19 y que podría ser usada como herramienta de diagnóstico adicional.

Dado que la uveítis es una entidad muy relacionada a varias entidades sistémicas inflamatorias e infecciosas (muchas veces virales) junto con la multiplicidad de síntomas presentes y muy bien documentados en el COVID-19, además de la presencia de receptores de la ECA2 en los tejidos oculares, no sería tan infrecuente encontrar tal manifestación como parte del síndrome inflamatorio asociado a la infección por COVID-19 ó incluso como complicación del mismo. Además la clínica y presentación ocular de infección por COVID-19 y sus complicaciones pueden variar y fluctuar, y aún no han sido ampliamente estudiadas. Una especial mención requieren los pacientes con uveítis inflamatoria, debido a la implicación de ésta patología y el tratamiento inmunomodulador (que muchos requieren) con el sistema inmune y su posible repercusión en la enfermedad por el nuevo coronavirus. El manejo de pacientes con uveítis no infecciosa en relación al COVID-19 ha sido muy debatido, según los autores (24) no pareciera haber un mayor riesgo para COVID-19 grave ni mayor frecuencia en pacientes con uveítis no infecciosa bajo tratamiento inmunomodulador y la recomendación general es no suspenderlo; sin embargo, sugieren que el especialista en uveítis junto con otros especialistas (reumatólogos, inmunólogos, dermatólogos y gastroenterólogos) deben trabajar en estrecha colaboración para decidir si se debiera suspender temporalmente o disminuir el tratamiento, según la situación y condiciones clínicas del paciente afectado.

### COVID Y OFTALMOLOGÍA: MEDIDAS DE PREVENCIÓN E IMPACTO SOCIAL

El 30 de diciembre de 2019, el Dr. Li Wenliang, oftalmólogo de la ciudad de Wuhan, China, advirtió a sus colegas que debían utilizar ropa y accesorios de protección para examinar pacientes con signos clínicos oculares sospechosos de ser

portadores de una infección de vías respiratorias altamente contagiosa, producida por un virus que fue denominado SARS-CoV-2, actualmente COVID-19. En menos de 4 meses, el brote inicial pasó de ser catalogado por la OMS como una emergencia pública de interés internacional a pandemia (enfermedad que se extiende a varios países) (25). Para el 8 de agosto de 2020, según cifras de la OMS, se han detectado más de 19 millones de casos confirmados y más de 700.000 fallecidos por el virus en todas partes del mundo, convirtiendo al COVID-19 en el virus responsable de la peor pandemia del siglo XXI, no escapando Venezuela de esta realidad (26).

Durante este período de emergencia sanitaria mundial, es importante la información y la aplicación de medidas preventivas a medida de que van apareciendo nuevas evidencias científicas relacionadas a la enfermedad con el propósito de minimizar los riesgos de contagio para el público, los pacientes, y al personal de salud, en este caso los oftalmólogos. El rápido incremento en el número de casos ha obligado a las diferentes autoridades en casi todos los países a tomar medidas para contener, suprimir y/o mitigar la pandemia. En este sentido, para la población en general el lavado de las manos, el mínimo contacto personal manteniendo una distancia prudencial y el confinamiento domiciliario son medidas que han sido recomendadas como básicas. Los pacientes portadores de COVID-19 pueden ser asintomáticos, y la transmisión parece ser mayor en estadios iniciales de la infección, por lo que estos pacientes representan un riesgo particular para los oftalmólogos durante un examen físico de rutina, debido a la necesidad de la evaluación de dichos pacientes a muy corta distancia, exponiéndose al contacto directo con partículas de aerosol a partir de secreciones y gotas respiratorias y/o lagrimales, en comparación a otras especialidades (26,27).

En vista de la rápida escalada de nuevos casos y fallecimientos por la infección por COVID-19, que ha obligado a cuarentenas y restricciones al libre tránsito en muchos países, no ha sido posible hacer seguimiento adecuado a gran cantidad de pacientes con patologías oftalmológicas, por lo que se deberá esperar un empeoramiento de ciertas enfermedades oculares progresivas, como el glaucoma crónico, la degeneración macular relacionada con la edad y la retinopatía diabética, por nombrar unas cuantas, ya que durante este período se ha dado prioridad a la atención de salud a la población general a riesgo de sufrir contagio por COVID-19 y a los enfermos por esta pandemia (28).

Específicamente en el área de la Oftalmología, las medidas preventivas se han dividido en: 1) medidas para la consulta, 2) protección del personal y 3) precauciones ambientales (25,28).

#### 1.- Medidas para la consulta

- Evitar la atención a pacientes con fiebre ó síntomas respiratorios ó que hayan tenido contacto con pacientes sintomáticos si no presentan una verdadera emergencia oftalmológica.

- Toma de temperatura del paciente y de su acompañante, en caso de ser necesaria su presencia, y desinfección de las manos con gel hidroalcohólico antes de entrar al área de consulta.
- 2.- Protección del personal
- Trabajar con el personal básico necesario para así minimizar los riesgos de contagio y transmisión.
  - Limitar los procedimientos diagnósticos especiales y las cirugías a únicamente los casos considerados que amenazan la visión del paciente, tomando todas las precauciones establecidas según los protocolos actualizados al momento (ver cuadro 1).
  - Toma de temperatura diaria al personal, así como el lavado de manos constantemente y minimizar el contacto cercano con los pacientes.
  - Uso obligatorio de mascarillas, preferiblemente N95, la cual tiene estándares de mínima filtración y mayor protección al riesgo de inhalación de partículas contaminantes por parte del usuario, y protectores faciales, así como el uso de guantes.
- 3.- Protección del ambiente de trabajo
- Diseñar y disponer de un protocolo de desinfección para los equipos del consultorio: lámpara de hendidura, lentes, oftalmoscopios, etc. Lo más comúnmente utilizado para tal fin es el alcohol al 70 %, el cual se aplica sobre las superficies de los equipos, instrumental y mobiliario al retirarse el paciente del consultorio y antes de evaluar al siguiente paciente.
  - Se recomienda evitar el uso de neumotonómetros, ya que la fuerza propulsora del aire puede provocar aerosolización y diseminación de partículas contaminantes (28)
  - Uso de una barrera de protección diseñada a partir de una lámina de acetato para la lámpara de hendidura, con el fin de evitar el contacto del examinador con las secreciones respiratorias que se transmiten en forma de aerosol (29).

## LA POBLACIÓN INFANTIL Y SUS MANIFESTACIONES OCULARES DEL COVID-19.

En niños, en parte a la poca incidencia de afectación del virus, los pocos reportes relacionados a las manifestaciones oculares del COVID-19 son en base a muestras poblacionales pequeñas. Los primeros reportes provenientes de China e Italia al inicio de la pandemia revelaron que la población infantil no era severamente afectada por la enfermedad, siendo los menores de 1 año los más susceptibles. Diversos estudios establecen una frecuencia del 1 al 6% de los casos positivos a COVID-19 correspondientes a la edad pediátrica, sin embargo el número de casos asintomáticos es desconocido (30). Desde el punto de vista oftalmológico, la afectación ocular más frecuente relacionada a COVID-19 está limitada a segmento anterior en forma de conjuntivitis, según múltiples estudios (31, 32). En un reporte preliminar del Hospital de Niños Bambino Gesù (Roma, Italia), entre marzo y abril del 2020 se hospitalizaron 27 pacientes con edades entre 8 días y 17 años, todos con infección confirmada por COVID-19, de los cuales 4 pacientes (15%) presentaron conjuntivitis viral, con hiperemia conjuntival leve y secreción. A todos los pacientes se les realizó hisopado nasofaríngeo e hisopado conjuntival. Sólo 1 de estos pacientes con síntomas oculares resultó positivo con RT-PCR para SARS-CoV-2 en el hisopado conjuntival, mientras que los otros 3 pacientes no mostraron presencia de ARN en dicho test. Otros dos pacientes de la población resultaron positivos en el hisopado conjuntival, sin presentar ninguna manifestación ocular. Estos resultados demuestran que incluso pacientes asintomáticos pueden tener carga viral en conjuntiva y pueden ser fuente de contagio (33). Wu y Liang (34) reportan un caso de un lactante de 2 años, quien resultó positivo para COVID-19 en un examen de rutina y su única clínica fue conjuntivitis y dermatitis palpebral que se resolvió en 5 días, sin otra complicación. Quintana y cols., en julio del 2020, reportaron un caso de un varón de 11 años con IgG positivo para SARS-CoV-2, quien consultó

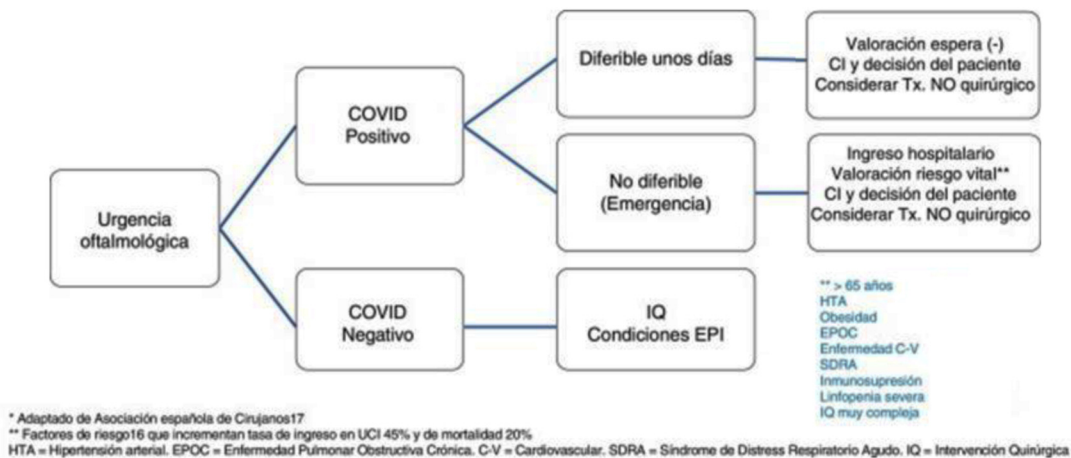


Figura 1: Flujograma de conducta quirúrgica en pacientes sospechosos de COVID-1

a Dermatología por presentar placas eritematosas en los dedos de los pies y además presentó retinitis en ojo izquierdo, con infiltrado perivascular y exudados, una presentación muy atípica para COVID-19, y aún más infrecuente en niños (35).

## MIOPÍA Y CUARENTENA

Si bien la infección por COVID-19 no produce cambios refractivos en el ojo, la situación pandémica ha obligado a las autoridades de todo el mundo a tomar en algún momento de la emergencia, entre otras medidas, la decisión de ordenar confinamiento domiciliario a la población con el propósito de minimizar el contagio y la diseminación de la enfermedad. Esto implica la obligatoriedad de permanecer largos períodos de tiempo dentro de la casa, en grupos familiares que incluyen niños y adolescentes de distintas edades. Múltiples trabajos de investigación, sobre todo en Asia y Europa, han reportado el incremento en la incidencia de miopía en niños que tienen poca actividad al aire libre. El uso excesivo de dispositivos electrónicos, así como la lectura por largos períodos de tiempo son factores de riesgo para desarrollar miopía en la infancia, según distintos estudios (35-38). Así que, de manera indirecta, unido a la aparición de signos y síntomas oculares relacionados a la infección por COVID-19, se añade la latente y real posibilidad de que se incremente la incidencia de miopía infantil causada por la cuarentena, tomando en consideración que el ojo sufre el mayor crecimiento axial durante los primeros 3 años de vida, lo cual afectará la calidad visual de la población infantil a riesgo y aumentará los riesgos de complicaciones derivadas de esta condición refractiva.

## CONFINAMIENTO, OFTALMOLOGÍA Y TELEMEDICINA

En vista de la rápida escalada de nuevos casos y fallecimientos por la infección por COVID-19, que ha obligado a cuarentenas y restricciones al libre tránsito en muchos países, no ha sido posible hacer seguimiento adecuado a gran cantidad de pacientes con patologías oftalmológicas, por lo que se deberá esperar un empeoramiento de ciertas enfermedades oculares progresivas, como el glaucoma crónico, la degeneración macular relacionada con la edad y la retinopatía diabética, por nombrar unas cuantas, ya que durante este período se ha dado prioridad a la atención de salud a la población general a riesgo de sufrir contagio por COVID-19 y a los enfermos por esta pandemia (28). Los avances tecnológicos de los últimos años ha permitido la llegada de la telemedicina y su uso se ha incrementado en esta pandemia, convirtiéndose en una herramienta médica importante que le permite al especialista proporcionar ayuda, orientación y tratamiento en muchos casos, y de esta manera, además de ofrecer apoyo e información al paciente, se puede determinar la necesidad eventual de una consulta personalizada en el consultorio si fuese necesario (39,40). Lamentablemente en nuestro país este importante

recurso no se ha aprovechado al máximo debido a las precariedades y limitaciones relacionadas a las conexiones satelitales y telefónicas propias de nuestra realidad, pero es de incuestionable importancia y vigencia si se diesen las condiciones favorables para ello.

## CONCLUSIONES

La infección por COVID-19 es responsable de la crisis de salud más importante del siglo XXI, infectando a un número importante de pacientes en todas partes del mundo y ocasionando una gran cantidad de muertes que van en aumento día a día. En base a los conocimientos actuales, se sabe que el virus se contagia a través de secreciones respiratorias, sin embargo hay evidencias que demuestran que puede estar presente en tejidos y secreciones oculares, como conjuntiva y film lagrimal, representando el ojo y sus anexos una fuente de contagio, así como sitio de manifestaciones clínicas de esta enfermedad, tanto de manera aislada como parte del cuadro sindrómico de la misma, caracterizándose por ser un cuadro inflamatorio afectando primariamente estructuras externas del ojo en forma de conjuntivitis, sin embargo ya hay reportes de pacientes sintomáticos portadores de procesos inflamatorios a nivel de segmento posterior, específicamente a nivel de las capas plexiforme interna y células ganglionares de la retina.

Los oftalmólogos representan una población de alto riesgo a contraer la enfermedad debido a que la evaluación oftalmológica de rutina se realiza a corta distancia del paciente, quien, de resultar ser enfermo ó portador asintomático, puede transmitir el virus mediante gotas y aerosoles de sus secreciones respiratorias y/o lagrimales si no se toman las precauciones debidas. La población infantil, a pesar de representar un porcentaje mínimo de los pacientes afectados, no está exenta de sufrir la enfermedad, además de convertirse en medio de transmisión, por lo que hay que extremar las medidas de prevención y seguridad para minimizar el gran impacto que ha producido esta terrible pandemia.

La gran variabilidad en los protocolos de trabajo en distintos países conduce a la necesidad de un diseño internacional de abordaje al problema y su correspondiente normativa para el desarrollo de un consenso basado en la evidencia que mitigue los riesgos y proteja de la manera más adecuada tanto a la población como a los pacientes y a los proveedores de salud. Esta crisis sanitaria actual que está afectando al mundo entero no puede hacer perder de vista la necesidad de seguir adelante en la investigación y preparación en nuestra profesión de oftalmólogos, para seguir siendo capaces de ofrecer a los pacientes con afecciones oculares que amenazan su visión la mejor atención a sus necesidades y mejorar su calidad de vida, ya que, a pesar de la emergencia que nos ocupa, la población en el mundo seguirá requiriendo de cirugías y tratamiento médico para sus diversas patologías. La experiencia derivada de la pandemia por COVID-19 resultará de gran ayuda para enfrentar en el futuro situaciones similares e incluso peores.



## REFERENCIAS

- Organización Mundial de la Salud (OMS). [página web en Internet]. Nuevo Coronavirus 2019. 2020. Ginebra [actualizado 31 de julio 2020]. Disponible en: <https://who.int/covid-19/information>
- Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J et al. Clinical characteristics of coronavirus disease in China. *N Engl J Med*;2020;382(18):2. [citado el 13 de Agosto 2020] Disponible en <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2002032>
- Armas Y, Limardo E. Manifestaciones Oculares en pacientes con SARS CoV 2 (COVID-19) *Arch Venez Puer Ped* 2020; 83 Suppl 2: 10-13.
- Academia Americana de Oftalmología (AAO) [página web en Internet] COVID-19, Experiencia Clínica USA. [actualizado Junio 2020] Disponible en: <https://aao.org/eyenet/covid19-and-clinical-precaution?>
- Universidad Central de Venezuela (UCV) Facultad de Medicina. Webinar. COVID-19. Controversias en Pediatría 2020. [citado el 6 de mayo 2020] Disponible en: <https://youtube.com/watch?v=37j32x4DOEK&010375>
- Marinho P, Marcos A, Romano A, Nascimento H, Belfort A. Hallazgos Retinianos en pacientes con COVID-19. *The Lancet*;2020;395:1610 [citado 30 de Junio 2020] Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31014-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31014-X)
- Veino E, Acera A. ¿Se contagia el coronavirus a través de las lágrimas? *The Conversation* [Internet]. 2020. [citado 19 de Mayo 2020] Disponible en: <https://www.theconversation.com/us/covid19>
- Li X, Xu S, Yu M, Xie J, Xie M, Zhao J. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *JACI* [internet] 2020 April [citado 1 de Julio 2020]; 146 (6): [aprox 8 p.]. Disponible en: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(20\)30495-4/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(20)30495-4/fulltext)
- Lai T, Tang E, Chan S, Fung K, Li K. Stepping up infection control measures in ophthalmology during the novel coronavirus outbreak: an experience from Hong Kong. *Graefes's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2020; [published March 3, 2020]; 258: [6 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00417-020-04641-8>
- Chen L, Deng C, Chen X, Zhang X, Chen B, Yu H, Sun X, et.al. Ocular manifestations and clinical characteristics of 534 cases of COVID-19 in china: A cross-sectional study. *Medrxiv* [Internet]. [citado 25 de Marzo 2020]. [23 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.03.12.20034678>
- Alió J. Conjuntivitis y Coronavirus: La conjuntivitis como manifestación de COVID-19. *TOPDOCTORS*. Alicante, España. [Actualizado 25 mayo 2020]. [2 p.]. Disponible en: <https://www.topdoctors.es/articulos-medicos/conjuntivitis-y-coronavirus-la-conjuntivitis-como-manifestacion-de-covid-19>
- Llado S. COVID-19: Urgencias Oftalmológicas y transmisión ocular del virus. *Visioncore*. [Citado 1 de abril 2020]. [2 p.]. Disponible en: <https://visioncore.es/covid-19-urgencias-oftalmologicas-y-transmision-ocular-del-virus>
- Apjit A, Saxena S. COVID-19: An Ophthalmological Update. *Coronavirus disease 2019 (COVID-19) 2020* [internet] 2020 [Publicado en línea Abril 30 de 2020]. [12 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7189394/>
- Lai C, Ko W, Lee P, Jean S, Hsueh P. Extra-respiratory manifestations of COVID-19. *Int.J.Antimicrob Agents*. [internet] Agoto 2020 [Publicado en línea 2020 Mayo 22]; 56 (2) [aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106024>
- Patel A, Verma A. Nasal ACE2 Levels and COVID-19 in Children. *JAMA* [internet] Junio 2020 [citado el 02 de Agosto 2020]; 23 [2 p.]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766522>
- Llado S. Nuevos datos sobre la conjuntivitis por COVID-19. *Visioncore*. [citado el 9 de junio 2020]. [Aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://visioncore.es/nuevos-datos-sobre-la-conjuntivitis-por-covid-19/>
- Aiello F, Gallo A, Mancino R, Ji-Peng O, Cesareo M, Giannini C et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and colonization of ocular tissues and secretions: A systematic review. *Eye* 2020; 34:1206 - 1211. [Citado 2 de agosto 2020] Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41433-020-0926-9>
- Navel V, Chiambaretta F, Duthel F. Haemorrhagic conjunctivitis with pseudomembranous related to SARS CoV-2. *Am J Ophthalmol* [internet] 2020 [Publicado en línea 2020 Mayo 6]; 19: [3 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2020.100735>
- Zaben A. COVID-19 y sus consecuencias en la salud visual. *AEOPTOMETRISTAS*. [Publicado online: 2020 Jun 11]. [Aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://optometristas.org/noticias/el-covid-19-y-sus-consecuencias-en-la-salud-visual>
- Fernandez J. Transmisión del COVID-19 a través de fluidos oculares y recomendaciones a pacientes y médicos oftalmólogos. *Red de clínicas de oftalmología privadas de Andalucía*. [Citado el 24 de Abril 2020]. [Aprox. 3 p.]. Disponible en: <https://qvision.es/2020/04/24/transmision-del-covid-19-traves-fluidos-oculares-recomendaciones-pacientes-medicos-oftalmologos/>
- Ji-Peng O, Shun D, Chen Y, Ting D. Novel Coronavirus disease 2019 (COVID-19): The importance of recognizing possible early ocular manifestation and using protective eyewear. *Br.J.Ophthalmology* 2020;104(3):297-298 [Citado 2 agosto, 2020]. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-315994>
- Foong N, Kothari T, Wtang J, Bandi S, Bird P, Goyal K et al. COVID-19 Multisystem inflammatory syndrome in three teenagers with confirmed SARSCoV-2 infection. *Journal Med Virol*. [página en internet] 2020 [Publicado en línea 2020 Jun 6] [6 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmv.26206>
- Bettach E, Zadok D, Weill Y, Brosch K, Hanbart J. Bilateral anterior uveitis as a part of a multisystem inflammatory syndrome secondary to COVID-19 infection. *Journal of Medical Virology*. [Publicado en línea: 2020 Junio 27]. [6 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmv.26229>
- Justin R, Smith M, Lai T. Managing uveitis during the COVID-19 Pandemic. *Ophthalmology* 2020 May; [Publicado en línea: 2020 Mayo 18]; Vol. 127: [6 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ophthal.2020.05.037>
- Ji-Peng O, Shantha J, Wong T, Chodosh J, Yeh S, Ting D. Preparedness among Ophthalmologists: During and Beyond the COVID-19 Pandemic. *Ophthalmology* 2020; 127 (5): [3 p.]. [Publicado en línea 31 Marzo 2020]; Disponible en: [https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420\(20\)30319-5/fulltext](https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420(20)30319-5/fulltext)
- World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Dashboard. Situation report [Actualizado: 8 Agosto 2020]. Disponible en: <https://covid19.who.int/>
- Ivan Y, Anderson, D, Zengh A, Young B, Chien D, Agawal R. Assessing Viral Shedding and Infectivity of Tears in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients. *Ophthalmology* 2020; [Publicado 24 Marzo 2020]; 7: [2 p.]. Disponible en: [https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420\(20\)30311-0/fulltext](https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420(20)30311-0/fulltext)
- Gegúndez J, Zarranz J, Garay G, Muñoz, F, Mendicutte L, Pablo L et al. Recomendaciones para la atención oftalmológica durante el estado de alarma por la pandemia de enfermedad

- por coronavirus COVID-19. Arch Soc Esp Ophthalmol. Jun 2020; 95 (6): 300–310
29. Chuan S, Azri M, Shaffie L, Tay T, Loon S, Koh, V. Do Slit-Lamp Shields and Face Masks Protect Ophthalmologists amidst COVID-19?. Ophthalmology 2020. [Publicado Jun 20, 2020]. Disponible en: [https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420\(20\)30573-X/fulltext](https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420(20)30573-X/fulltext)
  30. Newland J, Bryant K. Children in the Eye of the Pandemic Storm—Lessons From New York City. JAMA Pediatr. Junio 2020. [Publicado en línea Junio 3, 2020]; [aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2766919>
  31. Deiner M, Seitzman G, McLeod S, Hwang D, Lietman T, Porco, T. Ocular Signs of COVID-19 Suggested by Internet Search Term Patterns Worldwide. Ophthalmology. 2020. [citado 17 Junio, 2020]; [aprox. 3p.]. Disponible en: [https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420\(20\)30569-8/fulltext](https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420(20)30569-8/fulltext)
  32. Zhou Y, Duan C, Zeng Y, Yang Y, Chen Z, Chen C. Ocular Findings and Proportion with Conjunctival SARS-COV-2 in COVID-19 Patients. Ophthalmology 2020; [Publicado Abril 21, 2020]; 127 (7): [2 p.]. Disponible en: [https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420\(20\)30405-X/fulltext](https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420(20)30405-X/fulltext)
  33. Valente P, Iarossi G, Federici M, Palma P, Cotugno N, DeIoris M et al. Ocular manifestations and viral shedding in tears of pediatric patients with coronavirus disease 2019, a preliminary report. Journal of AAPOS 202; [Publicado Junio 09, 2020]: [4 p]. Disponible en: [https://www.jaapos.org/article/S1091-8531\(20\)30115-4/pdf](https://www.jaapos.org/article/S1091-8531(20)30115-4/pdf)
  34. Wu P, Liang L, Chen C B, Nie S Q. A child confirmed COVID-19 with only symptoms of conjunctivitis and eyelid dermatitis. Graefe's Arch for Clin and Exp Ophthal 2020; 258 (7): [2 p.]. [citado el 08 agosto 2020] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7181963/>
  35. Quintana L, Feito M, Fernandez C, Granados M, Montero D, Mayor A. Concurrent chilblains and retinal vasculitis in a child with COVID-19. JEADV July 2, 2020 [citado el 15 agosto 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jdv.16801>
  36. Muthu S, Srinivasan S, Vasudha K, Madhav R, Rohit S. Will COVID-19 pandemic-associated lockdown increase myopia in Indian children? Ind Jou Ophthal 2020; 68: 1496.
  37. Sherwin JC, Reacher MH, Keogh RH, Khawaja AP, Mackey DA, Foster PJ. The association between time spent outdoors and myopia in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. Ophthalmology 2012; 119: 2141-2151.
  38. Chen M, Wu A, Zhang L, Wang W, Chen X, Yu X, et al. The increasing prevalence of myopia and high myopia among high school students in Fenghua City, Eastern China: A 15-year population-based survey. BMC Ophthalmol 2018; 18:159.
  39. Sánchez A, Delafuente V. COVID-19: cuarentena, aislamiento, distanciamiento social y confinamiento, ¿son lo mismo? Anales de Pediatría. Asociación Española de Pediatría 2020; 93 (1): [2 p.]. [citado el 08 agosto 2020]; Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-covid-19-cuarentena-aislamiento-distanciamiento-social-articulo-S1695403320301776>
  40. Medicare telemedicine health care provider fact sheet. Centers for Medicare and Medicaid Services. Marzo 2020 [citado 2 agosto 2020]. Disponible en: <https://www.cms.gov/newsroom/fact-sheets/medicare-telemedicine-health-care-provider-fact-sheet>

## MANIFESTACIONES OTORRINOLARINGOLÓGICAS EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO CON COVID 19

Francis Sánchez de Losada (1), Ligia Acosta Boett (2), Yanet B. Bastidas Zambrano (3), Zulay Lugo Zambrano (4)

### Resumen

El SARS-CoV-2 es un coronavirus respiratorio que causa la enfermedad COVID-19 con gran impacto en la economía, en la vida profesional y social en el mundo entero. La infección por COVID-19 produce manifestaciones otorrinolaringológicas, como congestión nasal, rinorrea, dolor faríngeo, trastornos en el olfato y el gusto; ocasionando Rinitis, Faringitis, Rinofaringitis, Anosmia/Hiposmia y Ageusia/Disgeusia, las cuales fueron descritas en el II suplemento del Consenso Venezolano sobre las manifestaciones sistémicas de la COVID-19; en las últimas publicaciones se mencionan nuevos síntomas a nivel del oído y la laringe (disfonía). Dada la rapidez con la que se ha producido esta pandemia, cada día hay una abundante información cambiante, por lo cual se describen nuevos síntomas, signos y opciones de tratamiento; por ello es necesario la revisión y actualización de la evidencia científica, a fin de dar las recomendaciones específicas para una adecuada atención pediátrica en los casos de la COVID-19.

**Palabras Claves:** Covid-19, Rinofaringitis, Anosmia, Ageusia, Disfonía, Otitis

### OTORHINOLARYNGOLOGICAL MANIFESTATIONS IN PEDIATRIC COVID 19

### Summary

SARS-CoV-2 (2019-nCoV) is a respiratory coronavirus that causes COVID-19 disease and has had an impact on professional life, the economy and social life around the world. COVID-19 infection produces otorhinolaryngological manifestations, such as nasal congestion, rhinorrhea, pharyngeal pain, smell and taste disorders; causing Rhinitis, Pharyngitis, Rhinopharyngitis, Anosmia / Hyposmia and Ageusia / Dysgeusia, which were described in the II supplement of the Venezuelan Consensus on the systemic manifestations of COVID-19; the latest publications mention new symptoms at the level of the middle ear and larynx (dysphonia). Given the rapidity with which this pandemic has occurred, every day there is an abundance of changing information, which is why new symptoms, signs and treatment options are described; For this reason, it is necessary to review and update the scientific evidence in order to give specific recommendations for adequate pediatric care in cases of COVID-19.

**Key Words:** Covid-19, Rhinitis, Pharyngitis, Anosmia, Ageusia, Dysphonia, Otitis

## INTRODUCCIÓN

La COVID-19 en la población pediátrica se expresa con síntomas y signos clínicos que se han clasificado en las distintas series según la frecuencia de su presentación en: • Generales: fiebre (41,5 a 59%), cefalea (28%), mialgias (23%), fatiga (7,6%), taquicardia (42,1%), • Respiratorios: tos (48,5% a 54%), odinofagia (24%), disnea (13%), rinorrea (7,2 a 7,6 %), eritema faríngeo (46,2%), congestión nasal (5,3%), taquipnea (28,7%). • Gastrointestinales: diarrea (8,8 a 13%), vómitos (6,4 a 11%), dolor abdominal (5,8%). • Otros: exantema, alteraciones ungueales y el síndrome inflamatorio

multisistémico temporalmente asociado a COVID-19 definido como MISCA (Multisystemic Inflammatory Syndrome in Children and Adolescents temporally related with COVID-19) similar al cuadro clínico conocido en la enfermedad de Kawasaki y en el síndrome de shock tóxico (1-3).

Las manifestaciones clínicas rinosinuales y orofaríngeas son frecuentes y tempranas en la infección por SARS-CoV2, por ser un virus respiratorio, sin embargo, generalmente pasan desapercibidas confundiéndose con otros cuadros respiratorios (bacteria, virus, alergias) que se expresan con congestión nasal, rinorrea, obstrucción nasal, resequecedad faríngea, odinofagia, alteraciones del olfato y del gusto. Estos síntomas pueden ser parte del cortejo sintomático del COVID 19 o ser sus únicos síntomas (4,5).

### Manifestaciones Rinosinuales y Orofaríngeas.

Los trastornos del olfato y del gusto por el SARS-CoV2 se están diagnosticando con más frecuencia en la edad pediátrica. Se pueden presentar como síntomas tempranos o aislados del Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda. Pueden servir como criterio útil de selección adicional, especialmente para identificar pacientes en las primeras etapas de la infección (6,7).

En la mayoría de los casos la anosmia es temporal con re-

- (1) Pediatra Otorrinolaringólogo. Policlínica Metropolitana. Caracas. Coordinadora Comisión Docente SVORL
- (2) Pediatra Otorrinolaringólogo. Jefe de servicio ORL Hospital de Niños JM de los Ríos, Caracas. Presidente de la Sociedad Venezolana de Otorrinolaringología.
- (3) Pediatra Otorrinolaringólogo, Miembro Comisión Docente de SVORL. Coordinador Docente del Postgrado de ORL Hospital de Niños "J.M De Los Ríos", Caracas.
- (4) Pediatra Otorrinolaringólogo. Jefe de Servicio ORL del Hospital Pediátrico IVSS Elías Toro, Caracas

Autor Corresponsal: Francis Sánchez de Losada  
Correo electrónico: drafrancissanchez@gmail.com

cuperación espontánea. La rinosinusitis crónica también puede producir anosmia o hiposmia, pero más prolongadas, con inflamación neurosensorial predominante y muerte de neuronas olfativas. El sentido del gusto y la identificación de sabores está fuertemente relacionado con el sentido del olfato; por lo tanto, la inflamación de los quimiorreceptores puede producir anosmia y ageusia que se puede expresar en niños con COVID-19 asintomáticos o junto con otros síntomas; puede preceder a la fiebre o síntomas respiratorios o presentarse más tarde en el curso de la enfermedad. La naturaleza subjetiva del olfato y la sensación gustativa hace que la evaluación objetiva sea difícil, especialmente en los niños más pequeños. Puede recuperarse espontáneamente en unos días o persistir después de la resolución de otros síntomas (1,8-10).

Estudios recientes han arrojado luz sobre los mecanismos que pueden ser la base de la pérdida del olfato o del gusto. Se ha encontrado que el SARS-CoV-2 se replica particularmente bien en la nariz, con altas cargas virales que tienen afinidad con receptores de membrana del epitelio olfatorio como el ACE2 (el principal receptor de la célula huésped del SARS-CoV-2) y el TMPRSS2 (proteasa de la superficie celular involucrada en la entrada de células del SARS-CoV-2) se expresan altamente en una variedad de tipos de células epiteliales olfativas, lo que aumenta la posibilidad de la invasión del virus en estas células provocando la anosmia. Los receptores ACE2 también están en la mucosa oral y lengua, que representan un mecanismo potencial para disfunción gustativa en conjunto con la afectación directa del virus sobre los pares craneales V, VII y IX (10,11).

En las distintas series de evaluación de niños con COVID-19 y manifestaciones olfato-gustativas se han estudiado los grupos etarios comprendidos desde preescolares a adolescentes, coincidiendo que los más afectados son los adolescentes de 15 a 17 años. En los asintomáticos y casos leves (los más frecuentes) la anosmia predomina como síntoma. En los casos moderados se presentaron tanto la hiposmia como la hipogeusia., sin embargo, hubo un 25% que tenían ambos síntomas como única manifestación (9,10,12).

Estudios multicéntricos en Alemania, Francia y China, donde se evaluaron la disfunción olfativa y / o gustativa en 394 niños infectados SARS-CoV-2, el 41% presentaba trastornos olfatorios y / o gustativos, de los cuales aproximadamente la mitad eran síntomas leves, con una incidencia menor de estos síntomas en la población pediátrica china. Se encontró que las diferentes variantes de SARS-CoV-2 son predominantes fuera del Este de Asia (tipo A y tipo C) en comparación con Asia oriental (tipo C) considerando que las características fenotípicas y étnicas puedan incidir en los trastornos quimio sensoriales de gusto y olfato. La anosmia y la ageusia fueron los primeros y únicos síntomas en el 10% de los pacientes, y el 19% de los pacientes experimentaron estos síntomas antes de cualquier otro síntoma de COVID-19. Además, el 25% de los niños solo presentaban alteraciones del olfato en sus diferentes formas o del gusto (por separado) en la presentación de

la enfermedad, esto indica que los trastornos olfativos o gustativos son tempranos identificadores de COVID-19 (4,9,12).

### Manifestaciones Otológicas

Se ha detectado recientemente la presencia del virus SARS-COV-2, en el oído medio y en la mastoides en un pequeño número de pacientes. Este virus tiene afinidad por el epitelio respiratorio y puede diseminarse por las estructuras otológicas, tanto por vía de la mucosa directa, a través de la trompa de Eustaquio o por viremia (13).

Teniendo en cuenta estos hallazgos el estudio de los investigadores Kaityn Frazier y cols.14 quienes demostraron la presencia del virus en la mucosa del oído medio posterior a tomar muestra con hisopado en nasofaringe y oído, recomendando que los pacientes, sean examinados previamente para descartar infección en el oído, antes de someterse a procedimientos de una cirugía otológica, con el fin de evitar la propagación del patógeno y cuidar del personal médico. También se ha descrito la pérdida de la audición, en la etapa tardía de la enfermedad y se han propuesto tres posibles mecanismos de producción en relación con infección viral: Afectación de la cóclea o el nervio coclear por primo infección, reactivación de una infección viral latente, o bien como reacción inmediata con daño coclear desencadenado por el virus (14).

En los casos graves de infección por SARS-CoV2 hay una respuesta inflamatoria exagerada y un fenómeno de microtrombosis, similares a los que ocurre en el síndrome antifosfolípidos. Tanto la alteración en la regulación de la IL-G2, como el síndrome antifosfolípido, se ha propuesto como posible factor etiopatogénico de la hipoacusia súbita. No se tiene constancia de hipoacusia súbita, como síntoma precoz de la infección por SARS-CoV2. Faltarían estudios a más largo plazo con audiometría en pacientes graves que hayan superado la infección (13,14).

### Manifestaciones Laríngeas

Otra de las manifestaciones en el área de otorrinolaringología que se ha descrito más recientemente, es la disfonía, esto, por el aumento del tiempo de observación de los pacientes post infectados de la COVID-19. Conocemos ahora su comportamiento a largo plazo y este es un síntoma que aparece en la etapa tardía de la enfermedad en aquellos pacientes que manifestaron clínica de moderada a severa y quedaron con secuelas. La disfonía no se ha descrito en niños hasta esta fecha, pero si en adultos jóvenes en edades entre 18 a 44 años, los cuales tienen un mayor riesgo demográfico de contraer COVID-19, así como en cantantes u otros profesionales que tienen mayor facilidad de contagiarse por el fenómeno de la aerosolización. En este grupo se observa la presencia de disfonía como resultado de diferentes mecanismos entre los cuales tenemos: Daño de los pliegues vocales por intubación, parálisis o paresia de los pliegues vocales post viral, neuropatías laríngeas y/o trastornos por fatiga crónica (15).

Este síntoma fue ampliamente estudiado por LeBogile y

Cols. (15) en Broadway, en 55 artistas que presentaron pruebas positivas para Covid-19 entre el 01 al 03 de marzo del 2020, de los cuales ameritaron hospitalización solo un 4%, y un 11% fueron asintomáticos, 3 meses después superada la etapa aguda de la enfermedad el 28 % de los pacientes continuó presentando compromiso respiratorio y un 26% presentó fatiga vocal (15).

Otro estudio que evalúa la disfonía como síntoma premonitor de la gravedad de la enfermedad de la COVID-19, fue publicado por Jerome R. Lechien y Cols.16 en 702 pacientes. Es un estudio multicéntrico, realizado en 19 hospitales de Europa y encontraron que el hecho de presentar la disfonía empeoraba el pronóstico a largo plazo de la enfermedad (16).

Se necesitan más estudios de investigación en relación a la disfonía, para conocer su comportamiento, sobre todo en niños. Pero existe en la actualidad una limitante para conocer las características externas y/o función de la laringe, por no poder realizar de rutina el estudio de nasofibrolaringoscopia (17).

El diagnóstico de las repercusiones Otorrinolaringológicas en el niño con COVID-19, se basa en los datos positivos de la historia epidemiológica (casos sospechoso, probable, confirmado, contacto estrecho), de acuerdo a las definiciones epidemiológicas del MPPS. (18) Clínica sugestiva de Covid-19: tos, fiebre, dificultad respiratoria, mialgias, dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea, que incluya síntomas y signos en el área de ORL: congestión y/o obstrucción nasal, rinorrea, odinofagia, anosmia, hiposmia, disgéusia, otalgia, eritema rinofaríngeo o del tímpano (19, 20).

La evaluación de la vía aérea superior realizada por la rinoscopia anterior y posterior, endoscopia nasal, rígida o flexible, laringoscopia indirecta, de acuerdo a las evidencias emergentes, tienen un riesgo extremadamente alto de transmisión, dado que el área rinofaríngea (mayor proporción) y orofaríngea poseen una alta carga del virus SARS COV2, en especial en la fase inicial de la enfermedad, con riesgo de aerosolización y diseminación del virus, por lo que se sugiere realizar bajo medidas estrictas de bioseguridad, que incluya el uso de los equipos de protección personal completo, dado por bata, mascarilla (N95 o FFP2), protección para los ojos (gafas), protector facial y doble guantes, con posterior lavado de manos. El paciente a examinar debe mantener su mascarilla y retirarla solo en el momento de realización del examen (21).

En la actualidad ya existen trabajos que reportan casos de niños con síntomas de anosmia, hiposmia o disgeusia, sin embargo en ocasiones dependiendo de la edad es difícil que manifiesten estos síntomas, por lo que se sugiere indagar en el interrogatorio del niño con sospecha o caso confirmado de COVID-19 dichos síntomas, pudiendo ser corroborado a través de la gustometría y los Test de Olfación descritos para niños: Test del olfato ampliado de identificación de olores y Test de San Diego, modificado por Dra. Rosalinda Pieruzzini (22, 23).

Para la confirmación diagnóstica los exámenes de laboratorio y los estudios de imágenes (Rx de Tórax y TC), mues-

tran alteraciones dependiendo de la fase y grado de severidad de la enfermedad, destacándose la alta sensibilidad de la TC de tórax, en etapa inicial de la enfermedad, con evidencia de signos más precoces que la positividad de Reacción de cadena de Polimerasa en tiempo real (RT-PCR) (24).

La oximetría de pulso, permite detectar precozmente “hipoxemias silentes” (<95%) en pacientes sin dificultad respiratoria u otros signos de alarmas y evita su potencial deterioro clínico (25)

Los exámenes confirmatorios de la enfermedad actualmente siguen siendo: Reacción de Cadena de Polimerasa en tiempo real (RT-PCR), detección de anticuerpos (IgM o IgG) frente a antígenos virales. Las Pruebas rápidas serológicas con la determinación de las inmunoglobulinas IgG y la IgM, poseen baja sensibilidad, solo indican contacto con el virus SarsCov2 reciente o pasado, no son consideradas pruebas diagnósticas sino de seguimiento (26, 27).

Existen pruebas alternativas, Autorizadas en Uso de Emergencia (EUA), como la SALIVA DIRECT, prueba molecular rápida, de laboratorio clínico de Genómica de Rutgers, la muestra de saliva detecta la presencia de partículas virales, y la prueba de Ensayo múltiple Flu SC2, prueba PCR combinada, de detección de virus de influenza y SarsCov2, de utilidad para el descarte de entidades con similitud de cuadro clínico, no disponibles en nuestro país (28,29)

No existe tratamiento específico para patologías otorrinolaringológicas en pacientes con COVID-19. En el abordaje terapéutico de las repercusiones otorrinolaringológicas del paciente con COVID-19, en caso de ameritar la administración de aerosoles, considerar el uso de cámaras y dispositivos con o sin mascarilla o dispositivos de polvo seco, en función de la edad del paciente y en lo posible evitar aspiración de secreciones, por riesgo de aerosolización (30).

Según la información actual, los esteroides sistémicos solo están autorizados para condiciones muy específicas (31).

En la pérdida del olfato su uso es controvertido. Se sugiere no indicar esteroides orales a los pacientes en las primeras dos semanas después del diagnóstico o sospecha de COVID-19 (debido a la probabilidad de recuperación espontánea y el riesgo de efectos secundarios y eliminación viral retardada (31).

En el paciente con COVID -19 en caso de pérdida del olfato de más de dos semanas de evolución o en pacientes con obstrucción nasal asociada a rinitis alérgica (RA), rinosinusitis crónica (RSC) o en poliposis nasal, se recomienda el uso de esteroides tópicos intranasales, bajo la presentación de gotas tópicas o spray nasal. Los adultos y niños sometidos a tratamiento con corticosteroides nasales deben continuar su uso y no modificar ni interrumpir la terapia sin consultar a su médico. Suspender los esteroides intranasales podría provocar más estornudos y, por lo tanto, facilitar la transmisión del virus (31,32).

Recientemente, se han realizado estudios sobre la rehabilitación olfatoria. El “entrenamiento olfativo” es una estrategia de tratamiento que implica un programa regular de uso de

olores fuertes o aceites esenciales para activar la recuperación del sistema olfatorio. Aunque la evidencia es incompleta, una revisión sistemática apoyó su utilidad para recuperar la pérdida del olfato neurosensorial (32-34).

El lavado o irrigación nasal con solución salina debe considerarse cuidadosamente, ya que podría hacer que el virus sea más contagioso (33,35).

En trastornos neuro otológicos como la hipoacusia súbita en pacientes con COVID-19 positivo, es aconsejable evitar altas dosis de corticosteroides. La inyección intratimpánica de esteroides podría ser una opción de tratamiento alternativo, aunque no existen datos para respaldarlo (31).

En la parálisis facial de Bell, es razonable evitar esteroides, ya que esta parálisis tiene una alta tasa de recuperación espontánea (31).

En epistaxis anterior se sugiere el uso de gotas nasales de oximetazolina y la presión local inicialmente durante aproximadamente 10 minutos y tratar con Mupirocin tópico. Si falla referir al ORL y considerar el taponamiento nasal con material preferiblemente absorbible (Merocel®). La embolización puede ser la mejor opción para pacientes COVID-19 positivos con hemorragia nasal posterior (36).

La administración intranasal de fármacos o agentes antivirales puede proporcionar una opción adicional para prevenir enfermedades de transmisión aérea, tratar la enfermedad nasal y proporcionar antisepsia perioperatoria. Los autores resumen los hallazgos del papel potencial de estudiar la administración intranasal tópica de medicamentos y agentes que se sabe tienen propiedades antivirales en SARS-CoV-2 (37).

La aplicación perioperatoria como antiséptico es la más mencionada. Varios artículos han descrito consideraciones sobre el uso de Povidine durante la cirugía oral y de cabeza y cuello, así como en el consultorio, para prevenir la propagación viral durante procedimientos, como la endoscopia nasal y nasolaringoscopia de fibra óptica flexible (37).

La atención a pacientes con trastornos de la audición debe considerarse urgente y esencial durante la pandemia. De particular importancia, la detección temprana de la audición; ya que los niños con pérdida auditiva (PA) inscritos en el programa auditivo de intervención temprana a los 6 meses de edad han mejorado las puntuaciones del lenguaje en comparación con los identificados más tarde. Pero además de la detección e intervención auditiva temprana, la PA súbita, o debido a meningitis, u ocasionada por tratamiento médico (ototóxicos), justifica una pronta evaluación. Se deben mantener los programas para respuesta auditiva de tallo cerebral (ABR), audiogramas, audífonos, implantación coclear, u otras intervenciones (38,39).

Es importante definir los procedimientos potencialmente generadores de aerosol en la práctica de ORL, dentro de los que se incluyen los siguientes: intubación, extubación, traqueotomía, ventilación manual, succión abierta, broncoscopia, nasofibrolaringoscopia, laringostroboscopia, evaluación endoscópica de la deglución (FEES), ventilación no in-

vasiva (BiPAP, CPAP), cirugía y procedimientos que requieran equipos de alta velocidad (microdebridadores, fresas), uso de oxígeno de alto flujo, inducción de esputo y procedimientos dentales. También, se debe evitar todo dispositivo quirúrgico que genere humo (láser CO2, monopolar, armónico, ligasure, etc.) debido a que las partículas virales aerosolizadas se puede unir al mismo y propagarse por la sala de procedimiento quirúrgico con mayor facilidad. Se considera entonces, que todos estos procedimientos deben realizarse con los equipos de protección y bioseguridad adecuada, ya mencionados (21,39,40).

La recomendación actual es limitar todas las cirugías no esenciales, incluyendo cirugías dentales (30,39).

Se debe tener en cuenta que la mayoría de pacientes pediátricos con infección por COVID-19 serán asintomáticos, por lo que es muy importante realizar la prueba en estos pacientes previo a la realización de la cirugía (40).

Se debe realizar desinfección de alto nivel y esterilización completa de dispositivos contaminados con COVID-19 (recomendación fuerte a favor) Las alternativas sugeridas son: Hipoclorito de sodio a una dilución de 1:50, Etanol 70%, peróxido de hidrogeno 0,5% o glutaraldehído, Amonios cuaternarios de primera generación (p. ej., cloruro de benzalconio) son menos efectivos que los de IV y V generación. Para el resto de los dispositivos médicos se considera desinfección convencional (40).

### Educación

Dada la recomendación de que mientras dure la pandemia, se debe utilizar el equipo quirúrgico más pequeño posible, la presencia de estudiantes y observadores en el quirófano debe ser evitado.

La formación podría mejorarse registrando el procedimiento digitalmente y compartirlo con los alumnos en un momento posterior (31)

### REFERENCIAS

- 1.- Sociedad Colombiana de Pediatría. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-CoV2 COVID-19 en establecimientos de atención de la salud Asociación Colombiana de Infectología Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Página en Internet. Disponible en <https://scp.com.co/consenso-colombiano-covid-19>.
- 2.- Veena J, Mills M, Suarez D, Hogan C, Yeh D, Segal J et al. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case Hospital. *Pediatrics* 2020;10 (6). [Internet]. [citado 20 agosto 2020]. Disponible en: <http://hosppeds.aappublications.org/>.
- 3.- Licciardi F, Pruccoli G, Denina M, Parodi E, Tanglietto M, Rusati et al. SARS-CoV2- Induced Kawasaki-Like hyperinflammatory Syndrome: A Novel COVID Phenotype in children. *Pediatrics* 2020; 146 (2) e20201711; DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-1711> [Internet]. [citado 25 julio. 2020]. Disponible en: <https://pediatrics.aappublications.org/content/146/2/e20201711>
- 4.- Patel N, Zucker B. Pediatric COVID-19: Systematic review of

- the literature. *Am J Otolaryngol* 2020; 41(102-573). [Internet]. [citado 24 ago. 2020]. Disponible en: [www.elsevier.com/locate/amjoto](http://www.elsevier.com/locate/amjoto)
- 5.- Zimmermann P, Curtis N. An overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children. *Coronavirus Infections in Children Including Covid-19* 2020;39(1-14). [Internet] [citado 10 julio 2020]. Disponible en: [https://journals.lww.com/pid/Abstract/onlinefirst/Coronavirus\\_Infections\\_in\\_Children](https://journals.lww.com/pid/Abstract/onlinefirst/Coronavirus_Infections_in_Children)
  - 6.- SEORL-CCC. Manejo pediátrico en atención primaria del COVID-19. Versión 23 de marzo 2020 España. [Internet]. [citado 23 mar 2020] Disponible en: [https://seorl.net/wpcontent/uploads/2020/04/manejo-pediatico-en-atencion-primaria-del-COVID-19-ori.play-23\\_3\\_2020-a-v2-y-b.pdf](https://seorl.net/wpcontent/uploads/2020/04/manejo-pediatico-en-atencion-primaria-del-COVID-19-ori.play-23_3_2020-a-v2-y-b.pdf)
  - 7.- Mak P, Chung K, Chih W, Shek C, Wah K. Anosmia and ageusia: not an uncommon presentation of COVID-19 infection in children and adolescents. *The Pediatr Infect Dis J* 2020; 39(8):199-200.[Internet]. [citado 1 ago.2020]. Disponible en: <https://journals.lww.com/pidj/pages/default.aspx>
  - 8.- West C, Montori V, Sampathkumar P. COVID-19 Testing: The Threat of False-Negative Results. *Mayo Clin Proc* 2020;95(6):1127-1129 [Internet]. [citado 18 julio. 2020].Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025619620303657?via%3Dihub>
  - 9.- Romero C, López MA, Anaya A, Flores S, Mendoza V, Marquez JL et al. Alterations of smell and taste in the context of the SARS-CoV-2 pandemic. A preliminary analysis. Artículo de revisión. *An Orl Mex* 2020; 65 (3): 147-155 [Internet]. [citado 26 ago. 2020] Disponible en: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713142>
  - 10.- Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, Logan DW, Datta SR. Non-neural expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory epithelium suggests mechanisms underlying anosmia in COVID-19 patients. *BioRxiv* marzo 2020. [Internet]. [citado 10 Ago. 2020]. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.25.009084v1>
  - 11.- Bagheri S, Asghari A, Mohammad F, Shamshiri A, Kabir A. Coincidence of COVID-19 epidemic and olfactory dysfunction outbreak. *MedRxiv preprint* 2020;[Internet]. [citado 24 ago. 2020].Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.23.20041889v1>
  - 12.- Qiu C, Cui C, Haufert C, Haehner A, Zhao J, Yao Qi et al. Olfactory and Gustatory Dysfunction as an Early Identifier of COVID-19 in Adults and Children: An International Multicenter Study *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020 junio 16. [Internet]. [citado 28 ago. 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7298561/>
  - 13.- SEORL-CCC. Recomendaciones para el manejo de patología otológica en el contexto de la pandemia por COVID-19. Versión 2020/04 España. [Internet]. [citado 17 ago 2020] Disponible en: <https://seorl.net/wp-content/uploads/2020/04/recomendaciones-para-el-manejo-de-patologia-otologica-en-el-contexto-de-la-pandemia-porCOVID-19.pdf>.
  - 14.- Frazier KM, Houper HH, Mostafa JE, Stewart CM. SARS-CoV-2 Virus Isolated From the Mastoid and Middle Ear: Implications for COVID-19. precautions during ear surgery: *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. [Internet]. [citado 30 julio 2020] Disponible en:<https://www.eltiempo.com/vida/ciencia/covid19-estudios-revelarian-que-el-coronavirus-tambien-esta-en-el-oido>.
  - 15.- Holding L, Carroll T, Nix J, Johns M, LeBorgne W. COVID-19 after effects: Concerns for singers. *J.Voice* 2020.[Internet]. [citado 28 Ago 2020];[01-20]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/J.Voice.2020.07.032>
  - 16.- Lechien J, Chiesa C, Cabaraux , Mat Q, Huet K, Harmegnies B, et al.Features of Mild-To-Moderate COVID-19 patients With Dysphonia. *J.Voice*. 2020 junio 6. [Internet]. [citado 30 ago 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7409791/>
  - 17.- Rameau A, Phil M, Vyvy N, Young, Milan R, Sulica L. Flexible Laryngoscopy and COVID-19. *JAMA Otolaryngol Head Neck* 2020..[Internet]. [citado 30 Ago 2020]; [162] Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0194599820921395>.
  - 18.- MPPS. Comité terapéutico nacional covid-19. Guia para el manejo y tratamiento de contactos y pacientes con covid 19; [Internet]. [citado 24 septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.svmi.web.ve/wh/documentos/covid19/COVID19-Tratamiento-Actualizacion.pdf>
  - 19.- SEORL-CCC. Recomendaciones para incluir las alteraciones de olfato, gusto y dolor de garganta como síntomas sospechosos de coronavirus.[Internet]. [citado 15 agosto 2020]. Disponible en: <https://www.immedicohospitalario.es/noticia/18769/seorlccc-recomienda-incluir-las-alteraciones-de-olfato-gusto-y-dolor>
  - 20.- Lechien J, Chiesa C, De Siatil D, Horoi M, Le Bon S, Rodriguez A et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease COVID-19: A multicenter European study. *Eur Arch Oto-Rhino-L.* [internet]. [citado 6 abril 2020]; [1-11]. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>
  - 21.- Zimmermann P, Curtis N. An overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children. *Coronavirus Infections in Children Including Covid-19. Pediatr Infect Dis J* 2020; [355-368] [internet]. [citado 6 abril 2020] Disponible en: [https://journals.lww.com/pidj/Abstract/onlinefirst/Coronavirus\\_Infections\\_in\\_Children](https://journals.lww.com/pidj/Abstract/onlinefirst/Coronavirus_Infections_in_Children)
  - 22.- Pieruzzini R, Santana Y, Loreto A, Pérez M, Riera A, Primera M. et al. Prevalencia de trastornos olfatorios en niños entre 3-15 años. *FASO* 2020.[Internet]. [citado 13 de mayo 2020]; [49-53] Disponible en: <http://faso.org.ar/revistas/2012/3/9.pdf> H.
  - 23.- Venail F, Exploración funcional y trastornos del gusto. *E. M. C. Otorrinolaringología* 2008; 37(3): 1-16.[Internet]. [citado 24-09-2020]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1632347508703023>
  - 24.- Gietema H, Zelis N, Nobel J, Lambriks L, Alphen L, Oude A. et al. CT in relation to RT-PCR in diagnosing COVID-19 in The Netherlands: A prospective study; *Plos One*[Internet]. [citado 10 agosto 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235844>
  - 25.- Organización Panamericana de la Salud USA. Aspectos técnicos y regulatorios sobre el uso de oxímetros de pulso en el monitoreo de pacientes con COVID-19; 1965-2020. [Internet]. [citado 7 agosto 2020]. Disponible en: [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52551/OPSHSSMTCOVID-19200029\\_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52551/OPSHSSMTCOVID-19200029_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
  - 26.- CDC. USA. Interim Guidelines for COVID-19 Antibody Testing; 1946-2020. [Internet]. [citado 1 agosto 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html>
  - 27.- Organización Panamericana de la Salud. [Internet]. USA. Directrices de laboratorio para la detección y el diagnóstico de la infección por el virus responsable de la COVID-19; 1965-2020. [Internet]. [citado 8 agosto 2020]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/directrices-laboratorio-para-deteccion-diagnostico-infeccion-con-virus-covid-19>
  - 28.- US Food & Drug Administration. [Internet]. USA. Actualización sobre el coronavirus (COVID-19): La FDA autoriza la primera prueba de diagnóstico que utiliza la recolec-

- ción de muestras de saliva en el hogar; 2017-2020. [Internet]. [citado 8 agosto 2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/actualizacion-sobre-el-coronavirus-covid-19-la-fda-autoriza-la-primer-prueba-de-diagnostico-que>
- 29.- CDC. [Internet]. USA. Ensayo múltiple de diagnóstico de los CDC para la influenza y el COVID-19 en los laboratorios y suministros de salud pública; 2017-2020: . [Internet]. [citado 2 agosto 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/multiplex>. [html]
  - 30.- Sánchez F, Acosta L, Bastidas Y. Manifestaciones Otorrinolaringológicas en el Paciente Pediátrico con COVID-19. *Arch Venez Puer Ped* 2020; 83 – S (2): 13 - 17
  - 31.-Anagiotos A, Petrikos G. Otolaryngology in the COVID-19 pandemic era: the impact on our clinical practice. *Euro Arch Otorhinolaryngol*. [Internet]. [citado 23 jun 2020]; [1-8]. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06161-x>
  - 32.-Sepúlveda V, Waissbluth S, González C.. Anosmia y enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19): ¿Qué debemos saber? *Rev. Otorrinolaringol Cir. Cabeza Cuello* 2020 ;80 (2):247-258. [ISSN 0718-4816]. [Internet]. [citado 28 abril 2020]; [247-258]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-48162020000200247>.
  - 33.- Kanga JJ, Cho JH, Lee MH , Yeon JK, Park Ch. The diagnostic value of detecting sudden smell loss among asymptomatic COVID-19 patients in early stage: The possible early sign of COVID-19. *Auris Nasus Larynx* 2020; 47(4): 565–573. [citado 9 jun 2020] .Disponible en: doi: 10.1016/j.anl.2020.05.020
  - 34.- Gane SB, Kelly C, Hopkins C. Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome? *Rhinology* 2020;58(3):299-301 [Internet]. [citado 01 jun 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.4193/rhin20.114>.
  - 35.- Jeong HE, Lee H, Shin HJ, Filion KB , Shin JY . Association between NSAIDs use and adverse clinical outcomes among adults hospitalized with COVID-19 in South Korea: A nationwide study. *Clin Infect Dis*. [Internet]. [citado 27 jul 2020] . Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1056>.
  - 36.- Samba SR, Bathula TP, Luxman S. Epistaxis management on COVID-19–positive patients: Our early case experience and treatment. [Internet]. [citado:21 July 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ccr3.3137>
  - 37.- Higgins TS, Wu AW, Illing EA, Sokoloski K J, Weaver BA, Anthony BP et al. Intranasal Antiviral Drug Delivery and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A State of the Art Review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. [Internet]. [citado 14 jul 2020];[1–13]. Disponible en: DOI: 10.1177/0194599820933170 <http://otojournal.org>
  - 38.-National Center for Hearing Assessment and Management,. Utah State University. Enacted universal newborn hearing screening legislation. [Internet]. [citado 03 abril 2020] . Disponible en: <https://www.infanthearing.org/legislative/mandates.html>
  - 39.- Pattisapu P, Evans SS, Noble AR, Norton S J, Ou HC, Sie KC et al. Defining Essential Services for Deaf and Hard of Hearing Children during the COVID-19 Pandemic. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020; 163(1):91–93. [Internet]. [citado 04 agosto 2020]. Disponible en: DOI: 10.1177/0194599820925058 <http://otojournal.org>
  - 40.- Rodríguez MT, Gutiérrez E, Jiménez LH. Lineamientos ante el COVID-19 para la práctica de la otorrinolaringología: procedimientos quirúrgicos y no quirúrgicos. *Acta Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* 2020. [ [Internet]. [citado 23 de agosto de 2020]; [ 25- 31]. Disponible en: <http://revis-taacorl.org/index.php/acorl/article/view/477>



## ACTUALIZACIÓN COMPROMISO CARDIOVASCULAR Y COVID-19. SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO EN NIÑOS

Federico Borges Rodríguez (1), Angelo Sparano (2),  
Elka María Marcano Marcano (3), Manfred Hermanni (3)

### RESUMEN

El comportamiento de la infección por SARS-COV-2 ha sido más benigno y menos frecuente en comparación a los adultos. La prevalencia se estima aproximadamente 2 % de los casos, mortalidad entre 0,1-0,6 %. La infección aguda por COVID-19 en niños involucra principalmente alteraciones gastrointestinales y respiratorias. A mediados de Abril cambió el curso en niños y se comenzaron a reportar casos febriles, con algunas similitudes a la enfermedad de Kawasaki, de curso agresivo con compromiso cardíaco que progresaron rápidamente a daño multiorgánico, elevación en marcadores proinflamatorios, perfil de coagulación y que rápidamente progresaron a choque, respondiendo adecuadamente al tratamiento combinado de inmunomoduladores principalmente inmunoglobulina, esteroides y anticoagulación con el resultado de baja mortalidad. Se realizó revisión de esta nueva enfermedad denominada síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19 en niños (MIS-C) o síndrome inflamatorio multisistémico temporalmente asociado a infección por SARS-COV-2 en niños (PIMS-TS) de las principales series publicadas en Europa y América, haciendo énfasis en criterios diagnósticos, pruebas de laboratorio, estudios cardiológicos, pautas de tratamiento y recomendaciones.

**Palabras clave:** Síndrome inflamatorio multisistémico, Pediatría, COVID-19.

### CARDIOVASCULAR AND COVID-19 IN PEDIATRICS. MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME IN CHILDREN

#### SUMMARY

The behavior of SARS-COV-2 infection has been more benign and less frequent compared to adults. The prevalence is estimated at approximately 2% of cases, mortality between 0.1-0.6%. Acute COVID-19 infection in children mainly involves gastrointestinal and respiratory disorders. In mid-April, the course changed in children and febrile cases began to be reported with some similarities to Kawasaki disease, an aggressive course with cardiac involvement that rapidly progressed to multi-organ damage, high alterations in proinflammatory markers, and a coagulation profile that rapidly progressed to shock, with favorable response, rapid recovery with use of immunomodulators, mainly immunoglobulin, steroids, and anticoagulation, resulting in low mortality. A review of this new disease called multisystemic inflammatory syndrome associated with COVID-19 in children (MIS-C) of the main series published in Europe and America was carried out, emphasizing diagnostic criteria, laboratory tests, cardiological studies, guidelines for treatment and recommendations.

**Key words:** Multisystemic inflammatory syndrome, Pediatrics, COVID-19

La prevalencia de infección por SARS-COV-2 en la población pediátrica es menos frecuente y evoluciona mejor en comparación a los adultos, la mayoría de los pacientes cursan asintomáticos o con síntomas leves. Los cuadros más severos involucran deterioro principalmente respiratorio y gastrointestinal. Según Estudio realizado en Estados Unidos, los niños representan aproximadamente 1.7 % de todos los casos de COVID-19, aproximadamente 5 % de estos pacientes son graves, 0,6 % críticos y mortalidad de 0,1 %. (1). En China el reporte de 2143 niños, destacaron que los casos severos ocuparon 4,8 % y críticos 0,6 % (2), estudio multicéntrico en Europa que incluyó a 25 países demostraron que el 8 % de los pacientes son críticos y la mortalidad es de 0,69 % (3) Se ha determinado como factores de riesgo a menores de 1 año, particularmente menores de 1 mes y comorbilidades

como inmunosupresión, patología pulmonar y cardiopatías congénitas especialmente con repercusión hemodinámica, que ameritan tratamiento médico cardiovascular, Cianógenas y fisiología univentricular entre otros (4-6).

Las complicaciones cardiovasculares están descritas, la elevación de marcadores como troponinas (Tns) y péptido natriurético cerebral (BNP) lo demuestra y está relacionado con peor pronóstico. En adultos la hipertensión arterial y cardiopatía isquémica han sido consideradas factores de riesgo y se han reportado con frecuencia complicaciones como arritmias, miocarditis y muerte súbita (7-10). La evidencia de hipocinesia biventricular apical asociado a edema intersticial miocárdico en resonancia magnética, (RMN) en pacientes SARS-COV-2 positivos sin antecedentes de enfermedades cardiovasculares y sin patología pulmonar, son demostraciones de que las implicaciones cardiovasculares de esta enfermedad pueden ser predominantes en algunos pacientes (11). En Marzo 2020, se reportó el caso de un lactante de 55 días, en China, que presentó daño cardíaco, con taquicardia y elevación de Tns en el día 7 y 9 de la enfermedad respectivamente, coincidiendo con el deterioro del paciente, en la recuperación los valores de Tns fueron normales (12).

Los mecanismos fisiopatológicos propuestos en COVID-

- (1) Cardiólogo Pediatra. Hospital de Clínicas Caracas. Caracas
- (2) Cardiólogo Pediatra. Hospital JM de Los Ríos. Caracas
- (3) Cardiólogo Pediatra Centro Policlínico Valencia. Valencia, Estado Carabobo

Autor corresponsal  
Dr. Manfred Hermanni. Teléfono: +584149120522  
Correo electrónico: manfred.hermanni@gmail.com

19 que explican lesión cardíaca aguda incluyen; Alteración de la enzima convertidora angiotensina 2 (ECA 2) produciéndose desbalance del sistema renina angiotensina aldosterona, la hipoxia secundaria a patología pulmonar conlleva estrés oxidativo y lesión mitocondrial, el desencadenante más importante es la reacción inflamatoria sistémica con tormenta de citoquinas que desencadena inflamación incontrolada y resultados de autopsias evidenciaron componente microtrombótico (13,14). En los pacientes pediátricos existen tres hipótesis que explican el comportamiento diferente, uno de ellos el receptor ECA 2 que es la puerta de entrada del virus al organismo tiene menor expresión, a nivel de mucosa nasal y células alveolares, además se plantea el endotelio en los niños está intacto a diferencia del daño en adultos producto de la hipertensión arterial y la diabetes mellitus y la inmunidad innata esta reforzada en los pacientes pediátricos por las coinfecciones virales comunitarias y el uso de vacunas con virus vivo atenuado a partir del primer año de vida (15,16). Otros mecanismos inmunológicos como diferencia en magnitud de respuesta inmune aberrante a nivel pulmonar en niños y hallazgo de menor cantidad de interleuquina 6 en este grupo etario en sobrevivientes a síndrome distress respiratorio del adulto (17,18).

A principios de Abril se publicó caso de lactante menor de 6 meses de edad que presentó clínica compatible con Enfermedad de Kawasaki con fiebre, conjuntivitis, eritrodermia, elevación de marcadores inflamatorios, sin compromiso en función cardíaca ni alteración coronaria, a quien se le realizó PCR resultando positiva para SARS-COV-2, fue tratada con inmunoglobulina y aspirina a dosis alta con evolución favorable, este trabajo fue el primero en describir caso de Kawasaki en paciente positivo para COVID-19 (19).

A mediados de Abril, se reportó en Inglaterra aumento brusco de casos, ocho pacientes en 10 días con cuadro febril asociado a manifestaciones como rash, rinorrea y principalmente dolor abdominal, vómitos y diarrea, que rápidamente progresaron a estado de choque ameritando además de líquidos uso de inotrópicos, conectados a ventilación mecánica por descompensación hemodinámica, los resultados de laboratorio evidenciaron marcadores proinflamatorios proteína C Reactiva (PCR), procalcitonina, ferritina, enzimas cardíacas (Tns y BNP) muy elevados, inicialmente todos los pacientes PCR negativa para SARS-COV-2, recibieron tratamiento con inmunoglobulina y aspirina, evolucionaron satisfactoriamente con recuperación completa, excepto 1 paciente falleció a causa de ACV mientras estaba conectado a ECMO.

Este fenómeno de nuevos casos ocasionó alarma en el Reino Unido ante un Síndrome Hiperinflamatorio con compromiso multiorgánico, similar a shock por Enfermedad de Kawasaki (EK), con infección previa asintomático con COVID-19 (20,21). Simultáneamente en la provincia de Bérgamo, epicentro de pandemia de COVID-19 en Italia, entre Febrero y Abril reportaron un aumento de 30 veces la aparición de casos con enfermedad parecida a EK, el comportamiento era mucho más agresivo, con mayor disfunción car-

diaca, síndrome de activación macrofágica, ameritó mayor uso de inmunosupresores en el tratamiento y el laboratorio difería en el aumento de ferritina, linfopenia y trombocitopenia en comparación a los casos presentados en los últimos 5 años previo a la pandemia (22). Posteriormente la Royal College de Pediatría en Inglaterra, hizo la descripción de un nuevo síndrome que compartía características clínicas con síndrome de Kawasaki, sepsis bacteriana, choque estreptocócico o estafilocócico, síndrome de activación macrofágica y otros con dolor abdominal y excesivo a aumento de marcadores proinflamatorios. Ellos fueron primeros en hacer la descripción del cuadro y lo denominaron Síndrome inflamatorio Multisistémico Pediátrico asociado a COVID-19 (siglas en ingles PIMS-TS), los criterios de inclusión son los siguientes:

- Niño que presenta fiebre persistente, inflamación (neutrofilia, PCR elevada y linfopenia) y evidencia de lesión uni o multiorgánica (choque, cardíaco, respiratorio, renal, gastrointestinal o alteración neurológica) con características clínicas adicionales que pueden incluir formas parciales o completas de la EK.
- Exclusión de otras causas microbiológicas que incluyen sepsis bacteriana, choque estrepto o estafilocócico, infecciones asociadas a miocarditis como enterovirus (no esperar los resultados porque no debe demorar la atención medica).
- PCR para SARS-COV-2 puede ser positiva o negativa (23).

La Organización Mundial de la Salud, estableció el siguiente criterio:

Niños y adolescentes de 0 a 19 años con fiebre de tres días o más y dos de los criterios siguientes:

- a)** erupción cutánea o conjuntivitis no purulenta bilateral o signos de inflamación mucocutánea (boca, manos o pies);
- b)** hipotensión o choque;
- c)** características de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (incluidos signos ecocardiográficos o valores elevados de troponina/NT-proBNP);
- d)** pruebas de coagulopatía (a partir del TP, el TTP o de valores elevados de dímeros);
- e)** problemas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal);
- f)** Valores elevados de marcadores de inflamación (VSG, proteína C reactiva o procalcitonina);
- g)** Ninguna otra causa microbiana evidente de inflamación, incluida la septicemia bacteriana y los síndromes de choque tóxico estafilocócico o estreptocócico;
- h)** Pruebas de COVID-19 (RT-PCR, pruebas antigénicas o serología positivas) o posible contacto con un enfermo de COVID-19 (24).

Adicionalmente el CDC de Estados Unidos tiene criterios establecidos y lo definió Síndrome inflamatorio multisistémico en niños MIS-C (25).

Posteriormente en Europa, se publicó un estudio multicéntrico titulado insuficiencia cardíaca y MIS-C, realizado en Francia y Suiza en periodo de 2 meses, total de 35 pacientes, edad media 10 años, criterios de inclusión shock cardiogénico

febril, disfunción ventricular y estado inflamatorio. Comorbilidades presentes en 28%, incluyendo asma y sobrepeso. Múltiples síntomas como rash, rinorrea, signos meníngeos presentes siendo los gastrointestinales los más prominentes. Inclusive dos pacientes fueron a laparotomía por sospecha de apendicitis, consiguiéndose adenitis mesentérica. Afectación cardiovascular frecuente con shock cardiogénico y colapso en 80 % de los pacientes, todos con fracción de eyección (FE) por debajo del 50 % y un tercio de ellos con FE por debajo de 30 %. La evolución y recuperación de la FE se reportó fue rápida 2-5 días, con una mediana de 2. Los hallazgos de laboratorio se correlacionan con tormenta de citoquinas aumento de IL6, activación macrofágica, niveles de Dímero D y BNP muy elevados, 80 % requirieron apoyo inotrópico, las mayoría recibió inmunoglobulina y esteroides, 65 % recibió soporte con anticoagulante y ningún paciente falleció (26).

Recientemente se publicó el estudio multicéntrico USA MIS-C en niños y adolescentes en el periodo 15 de Marzo a 20 de Mayo 2020, con los siguientes criterios de inclusión: Enfermedad severa en menores de 21 años, fiebre por más de 24 horas laboratorio con evidencia de inflamación, compromiso multiorgánico y antecedente de exposición COVID-19. Un total de 186 pacientes con edad media de 8 años, 73 % niños sanos, 70% confirmaron infección por SARS-COV-2, presentaron manifestación mucocutáneas, hematológicas y principalmente gastrointestinales. 80% ingresaron a UCIP, 20 % conectados a ventilación mecánica, 2% fallecieron y 92% tenían elevación de por lo menos 4 marcadores proinflamatorios, la terapéutica utilizada fue inmunoglobulina 77% y esteroides 49%. 80% tuvo compromiso cardiovascular. Paraclínicos BNP 73% y troponina elevada en la mitad de los casos. La mayoría de los pacientes se le realizó ecocardiograma y los hallazgos fueron afectación pericárdica 26%, y aumento del tamaño de coronarias con z-score mayor a 2,5 en 8%. La mitad de los pacientes requirieron antrópicos y 5% ECMO. Según características clínicas criterios similares a EK se describieron en tres grupos:

- Grupo 1: aproximadamente 20% de los pacientes, con característica de EK completo (8% reportaron alteraciones coronarias).
- Grupo 2: Aproximadamente 20% de los casos, con características 23 % alteraciones coronarias.
- Grupo 3: sin criterios compatibles con EK, en estos predominaron síntomas gastrointestinales y elevación de marcadores inflamatorios, 4% afectación coronaria.

La terapéutica fue principalmente inmunoglobulina para los grupos 1 y 2 y para el grupo 3 incluyó esteroides, inmunoglobulina y otros inmunosupresores como antagonista IL-6 de EK. La mitad de los pacientes recibió anticoagulación, incluye heparina, enoxaparina, warfarina (27).

En Gran Bretaña una recopilación de pacientes ingresados a 21 terapias intensivas con criterios compatibles con PIMS-TS, cursaron con clínica similar a reportes previos que

incluía fiebre, rápida progresión a choque, recibieron tratamiento inmunoglobulina 76% y esteroides 73%, con prevalencia alta de alteraciones coronarias en 36% siendo el 64% aneurismas (28).

El MIS-C cursa con similitudes al choque por Kawasaki, sin embargo existen diferencias, este nuevo síndrome cursa con afectación a mayores de 5 años, predominan las manifestaciones gastrointestinales severas, linfopenia, trombocitopenia, niveles elevados de ferritina, hipoalbuminemia, mayor incidencia de miocarditis y disfunción miocárdica, niveles muy elevados de Pro BNP, existe mayor incidencia en hispanos, Afroamericanos e hispanos, pero menor en asiáticos. En contraparte el Kawasaki, el 80% de los afectados son menores de 5 años, alteración típica es las trombocitosis, la mayor prevalencia de desarrollo de aneurismas coronarios (29,30).

La fisiopatología del MIS-C plantea se trata de un cuadro post-infeccioso, la mayoría de los casos en Europa y América se han reportado especialmente en las ciudades más afectadas y ocurren 2 a 4 semanas del pico de la infección por SARS-COV-2, por lo que se atribuye a un evento post-infeccioso a causa de inmunidad respuesta adaptativa humoral y celular aberrante y alteración componente genético que regula la respuesta de células T y B y alteración en el aclaramiento de inmunocomplejos tal cual como se ha mencionado en la EK. En muchas series la PCR ha reportado negativa a diferencia de prueba de anticuerpos principalmente IgG reforzando la hipótesis del contacto previo (20,31,32). Estudio comparativo entre pacientes con MIS-C, adultos con COVID-19 positivo con SDRA y pacientes convalecientes encontraron en el primer disminución del rango, especificidad de anticuerpos anti SARS-COV-2 y menor actividad neutralizante en el primer grupo, por lo que sugieren es una entidad desde el punto de vista infeccioso e inmunitario diferente (33). En autopsia mínimamente invasiva realizada a un paciente de 11 años, con cuadro compatible con MIS-C, encontraron fragmentos virales SARS-COV-2 en diferentes linajes celulares del corazón y severa respuesta inflamatoria (34).

En editorial publicada por Levin relata que el MIS-C es un cuadro infrecuente 2/100.000 Vs 332/100.000 para SARS-COV-2. Existen diferentes formas clínicas de presentación de un nuevo desorden inflamatorio, hasta la fecha la casuística data de aproximadamente 1000 casos en el mundo, la mayoría de los reportados son los severos quizás exista subregistro de los cuadros moderados o que no han ingresado a UCIP. La definición de la OMS y CDC requiere la evidencia de la infección y se conoce que existen inconvenientes en la práctica de serología además presenta falsos positivos. Desde el punto de vista paraclínico existen múltiples alteraciones, pero las más frecuentes son aumento troponina, BNP, PCR y Dímero D. La mayoría de los pacientes van a requerir manejo en terapia intensiva, uso de inmunomoduladores, se ha utilizado ECMO para casos refractarios y tasa de mortalidad 2 a 4%.

Existen varias interrogantes en este nuevo síndrome: Diagnóstico, tratamiento idóneo y pronóstico en cuanto a

complicaciones cardiovasculares, entre ellas la afectación de las coronarias (35).

La Academia Americana de Pediatría y Colegio Americano de Reumatología recién publicó guía clínica de manejo de estos pacientes además del diagnóstico clínico por los criterios establecidos por el CDC y OMS, realiza recomendación en que estudios adicionales se deben realizar a los pacientes e incluyen:

- Rayos X de Tórax Evaluar condensación pulmonar, derrame pleural, otros
- Electrocardiograma: sugieren realizarlo cada 48 horas en pacientes hospitalizados y en las visitas de seguimiento, si existen alteraciones en la conducción conectarlos a telemetría o hacerle seguimiento con Holter de ritmo. Vigilar Arritmias y bloqueo atrioventricular
- Ecocardiograma realizarlo al diagnóstico y seguimiento, vital evaluar función cardíaca, competencia valvular, patología pericardio y origen y trayecto proximal de arterias coronarias para descartar aumento de tamaño, presencia de aneurismas y trombos. Existen recomendaciones para la realización del estudio durante la pandemia incluye optimizar protección del equipo y personal, realizar estudios rápidos, simplificados y dirigidos bajo la estrategia ultrasonido puntos de cuidado (POCUS) (36). Repetir el ecocardiograma mínimo a los 7-14 días y 4 a 6 semanas del inicio del cuadro. Pacientes con anomalías al ingreso se debe repetir al año y realizarlos frecuentemente en pacientes con disfunción cardíaca y /o anomalías coronarias. Existen recomendaciones adicionales para estudios complementarios como resonancia magnética

cardíaca y tomografía (37).

- Laboratorio Troponina, pro-BNP, triglicéridos, CK, amilasa, urocultivo y hemocultivo, Dímero D, protrombina, tiempo parcial de trombina, tiempo parcial de protrombina (PT,PTT), INR, PCR, ferritina, LDH, fibrinógeno y perfil metabólico.
- La Academia Española de Pediatría publicó los siguientes hallazgos paraclínicos (38):
  - En todos los casos realizar PCR, serología para SARS-COV-2, repetir serología si las iniciales fueron negativas y tomar muestra antes de la administración de inmunoglobulina (30,39).

El Panel de expertos de Consenso de Reumatología recomienda la siguiente terapéutica (24):

- Inmunomoduladores Pacientes con cuadros leves o moderados dar tratamiento de soporte y vigilancia clínica, existe controversia en el panel en uso de inmunoglobulina en estos estadios y su papel en prevenir las alteraciones coronarias.
- Uso progresivo de inmunomoduladores siendo la inmunoglobulina y esteroides los de primera elección.
- Altas dosis de inmunoglobulina 1 a 2 gr/Kg puede considerarse para tratar MIS-C, en el caso de inestabilidad hemodinámica sugieren compensar con uso de inotrópicos y luego utilizarla.
- Dosis bajas de esteroides se pueden considerar para tratar MIS-C y pulsos altos de para pacientes con choque y disfunción cardíaca severa.
- Anakinra es una opción en los pacientes resistentes a IG y esteroides. También se han utilizado Tocilizumab e Infiximab.

En relación al uso de antiagregante plaquetario y anticoagulante recomiendan:

- Aspirina a dosis bajas (3-5 mg/Kg/día) para cuadros parecidos a EK con o sin trombocitosis y mantener la terapéutica hasta que estos valores se normalicen y confirmación de arterias coronarias normales 4 semanas después del diagnóstico. Evitar su uso en plaquetas por debajo de 80.000 / mm<sup>3</sup>. Otros autores plantean uso de Aspirina dosis antiinflamatoria 30-50 mg/Kg/día en casos compatibles con enfermedad de Kawasaki y a las 48 horas afebril continuar con dosis antiagregante (38).
- En pacientes con aneurismas de arteria coronaria (AAC) y z-score de coronarias entre 2,5-10 deben ser tratados con aspirina a dosis bajas. z-score mayor de 10 o AAC dosis baja

PRUEBA	ALTERACIÓN
Hemograma	- Leucocitosis (habitualmente < 20.000/mm <sup>3</sup> ) con linfopenia. - Anemia variable. - Trombopenia leve (normalmente > 50.000/mm <sup>3</sup> ).
Ionograma	- Hiponatremia.
Bioquímica hepática y albúmina	- Aumento de transaminasas. - Hipoalbuminemia
Bioquímica cardíaca*	- Aumento de BNP (>35 pg/ml) o NT-proBNP (>125 pg/mL) y troponina ultrasensible (>14ng/L).
Gasometría	- Acidosis metabólica/respiratoria, según estado clínico.
Marcadores inflamatorios*	- Elevación de PCR (>20 mg/dL), PCT (>0.5 mcg/mL), IL-6 (>8.5 pg/mL) y ferritina (>120 mg/dL).
Estudio de coagulación	- Aumento de fibrinógeno (> 400 mg/dL) - Aumento significativo del dímero-D (>500 ng/mL). - TP/TPPA alterados.
Hemocultivo	- Generalmente negativos.
Otros	- Considerar la presencia de coinfecciones. - Urocultivo. - PCR en aspirado nasal para patógenos respiratorios. - Cultivo de heces/PCR patógenos en heces.

\*Valores orientativos, considerar los de referencia para cada centro hospitalario.

de aspirina más anticoagulación con enoxaparina.

- Pacientes con MIS-C, evidencia de trombosis y FE por debajo del 35% deben recibir anticoagulación con enoxaparina hasta por lo menos dos semanas después del egreso. Indicaciones para terapia a largo plazo con enoxaparina incluyen AAC, z-score mayor 10 (indefinido), evidencia de trombosis terapéutica por más de 3 meses o hasta resolución del trombo, disfunción sistólica persistente. Los pacientes que no cumplan los criterios previos deben individualizarse (24).

También se recomienda enoxaparina para pacientes con niveles elevados Dímero D y fibrinógeno y cambios electrocardiográficos (40).

### CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- MIS-C es un síndrome emergente, infrecuente.
- Es importante conocer las características clínicas, ante fiebre, dolor abdominal de causa desconocida, linfopenia, trombocitopenia y taquicardia sinusal desproporcionada debe sospecharse. Rash y conjuntivitis no son típicos pero pueden orientar el diagnóstico.
- COVID-19 agudo tiene similitudes con el MIS-C.
- MIS-C es agresivo por ende la alerta y actuación deben ser rápidas.
- Los pilares para su tratamiento incluyen esteroides, inmunoglobulina, aspirina y la respuesta a ellos es muy buena.
- Es vital el manejo multidisciplinario y el registro de casos.
- El diagnóstico precoz, la solicitud de paraclínicos proinflamatorios, hematología, marcadores de lesión cardíaca y pantalla de coagulación así como la evaluación cardiovascular incluyendo electrocardiografía y ecocardiograma deben ser lo más expedito posible. El manejo y el seguimiento cardiológico se debe individualizar según cada caso. Realizar valoraciones periódicas en el caso de presentar alteraciones de la función cardíaca y lesiones coronarias.
- Recomendamos para el tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico el uso de Inmunoglobulina, la cual se puede repetir o ajustar la dosificación según las condiciones clínicas y respuesta del paciente, asociar esteroides tipo metilprednisolona o dexametasona y la dosificación según el compromiso general del paciente en pacientes con choque refractario se sugiere dosis altas. Uso concomitante de aspirina y enoxaparina, la dosificación se ajustara según las condiciones clínicas del paciente, evidencia de trombosis, aneurismas coronarios y/o alteraciones de parámetros de coagulación.
- Para casos refractarios a inmunoglobulina y esteroides está indicada la Anakinra y Tozilizumab, sin embargo no está disponible en el país.
- El Remdesivir está indicado para pacientes que cumplan criterios para infección aguda por COVID-19.

- El seguimiento cardiológico periódico de estos pacientes es fundamental para valorar el compromiso posterior o secuelas.
- Se recomienda restringir actividad física por 3 a 6 meses a todos los pacientes que hayan cursado con lesión cardíaca e indefinidamente a los que tengan lesiones residuales significativas.

### REFERENCIAS

1. Team CC-19 R. Coronavirus Disease 2019 in Children—United States, Februar 12–April 2, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020;69(56):1–8. Disponible en: [https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6914e4.htm?s\\_cid=mm6914e4\\_w#suggestedcitation](https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6914e4.htm?s_cid=mm6914e4_w#suggestedcitation)
2. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients with 2019 Coronavirus Disease in China. *Pediatrics*. 2020;e20200702.
3. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julían A, Lanaspá M, Lancelli L, Calò Carducci F, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Heal* [Internet]. 2020 Jun [citado 2020 Jul 11];0(0). Disponible en [www.thelancet.com/child-adolescent](http://www.thelancet.com/child-adolescent) Published online
4. Calvo C, García López-Hortelano M, de Carlos Vicente JC, Vázquez Martínez JL, Ramos JT, Baquero-Artigao F, et al. Recommendations on the clinical management of the COVID-19 infection by the «new coronavirus» SARS-CoV2. Spanish Paediatric Association working group. *An Pediatr*. 2020;(1):1–11.
5. British T, Society C. Updated BCCA COVID-19 guidance for extremely vulnerable groups with congenital heart disease ( 27 March 2020 ). 2020;2020(March):1–2.
6. Universidad de Michigan. Coronavirus guidance for adult and pediatric patients congenital heart disease. 2020. p. 5.
7. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation* [Internet]. 2020; Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32293910>
8. Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, Fassini GM, Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol* [Internet]. 2020;(April):1–6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32270559>
9. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (covId-19). *JAMA Cardiol*. 2020;2019.
10. Mendoza I, Carta KG, Britto IM. Sociedad Venezolana de Cardiología. Complicaciones cardiovasculares de los coronavirus. [Febrero 2020; citado 10 de abril 2020]. Disponible en: [https://www.svcardiologia.org/es/images/pdf/\\_complicaciones\\_cArdIovAcuIAres\\_de\\_los\\_coronAvirus\\_svc.pdf](https://www.svcardiologia.org/es/images/pdf/_complicaciones_cArdIovAcuIAres_de_los_coronAvirus_svc.pdf)
11. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac Involvement in a Patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;2019:4–9.
12. Cui Y, Tian M, Huang D, Wang X, Huang Y, Fan L, et al. A 55-Day-Old Female Infant Infected With 2019 Novel Coronavirus Disease: Presenting with Pneumonia, Liver Injury, and Heart Damage. *J Infect Dis UNDERLYING COVID*.pdf. 2020;221(11):1775-1781. doi:10.1093/infdis/jiaa113
13. Lazzarini PE, Boutjdir M, Capecci PL. COVID-19,

- Arrhythmic Risk and Inflammation: Mind the Gap! *Circulation* [Internet]. 2020;1-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32286863>
14. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown JQ, Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in Covid-19: the first autopsy series from New Orleans. *MedRxiv*. 2020 Jan 1 Disponible en <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.06.20050575v1>
  15. Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults. *JAMA* [Internet]. 2020 Jun 16 [citado j10 julio 2020];323(23):2427. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766524>
  16. García-Salido A. Three Hypotheses About Children COVID19. *Pediatr Infect Dis J*. 2020; 39(7):e157.
  17. Singh T, Heston SM, Langel SN, Blasi M, Hurst JH, Fouda GG, et al. Lessons From COVID-19 in Children: Key Hypotheses to Guide Preventative and Therapeutic Strategies. *Clin Infect Dis* [Internet]. [citado 18 julio 2020]. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/ciaa547/5831984>
  18. Schouten LR, van Kaam AH, Kohse F, Veltkamp F, Bos LD, de Beer FM, et al. Age-dependent differences in pulmonary host responses in ARDS: a prospective observational cohort study. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2019 Dec 1 [citado 18 julio 2020];9(1):1-9. Disponible en: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s13613-019-0529-4>
  19. Jones VG, Mills M, Suarez D, Hogan CA, Yeh D, Segal JB, et al. Pre-publication Release COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case Pre-publication Release Pre-publication Release. *Hosp Pediatr Cit* [Internet]. 2020;pre-publication. Disponible en: <https://hosppeds.aappublications.org/content/early/2020/04/06/hpeds.2020-0123>
  20. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic [Internet]. Vol. 395, *The Lancet*. 2020; 395:1607-1608. [citado 10 julio 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/>
  21. Pediatric Intensive Care Society. PICS Statement: Increased number of reported cases of novel presentation of multisystem inflammatory disease [Internet]. 2020. Disponible en: <https://picsociety.uk/wp-content/uploads/2020/04/PICS-statement-re-novel-KD-C19-presentation-v2-27042020.pdf>
  22. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020;395(10239):1771-1778.
  23. Guidance - Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS) | RCPCH [Internet]. [citado 10 julio 2020]. Disponible en: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflamator-syndrome-temporally-associated-covid-19-pims>
  24. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. (citado 5 agosto, 2020). Disponible en: [www.who.int/publications-detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-withcovid-19](http://www.who.int/publications-detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-withcovid-19)
  25. Preparedness E. Emergency Preparedness and Response Multisystem Inflammatory Syndrome in Children ( MIS-C ) Associated with Coronavirus Disease 2019. *CDCGOV*. 2020;2019-2021.
  26. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation* [Internet]. 2020 [citado 10 julio 2020]. Disponible en: <http://ahajournals.org>
  27. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 [citado: 10 julio 2020]; NEJMoa2021680. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2021680>
  28. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, Lillie J, Brierley J, Waters G, et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Heal* [Internet]. 2020;2(20):1-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32653054>
  29. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2017 Apr 25 [citado 10 julio 2020];135(17):e927-99. Available from: <http://ahajournals.org>
  30. Interim Guidance American Academy of Pediatrics. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) [Internet]. [citado 14 julio 2020]. Disponible en: <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-interim-guidance/>
  31. Onouchi Y. The genetics of Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis* [Internet]. 2018;21(1):26-30.
  32. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Jun 29 [citado 21 julio 2020]; NEJMoa2021756. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2021756>
  33. Weisberg SP, Connors T, Zhu Y, Baldwin M, Lin W, Wontakal S, et al. Antibody responses to SARS-CoV2 are distinct in children with MIS-C compared to adults with COVID-19. *medRxiv* [Internet]. 2020 Jul 14 [citado 21 julio 2020];2020.07.12.20151068. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.07.12.20151068>
  34. Dolnikoff M, Ferreira Ferranti J, de Almeida Monteiro RA, Duarte-Neto AN, Soares Gomes-Gouvêa M, Viu Degaspere N, et al. SARS-CoV-2 in cardiac tissue of a child with COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome. *Lancet Child Adolesc Health* [Internet]. 2020 Aug 20 [citado 29 agosto 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32828177>
  35. Levin M. Childhood Multisystem Inflammatory Syndrome - A New Challenge in the Pandemic. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Jun 29 [citado 10 julio 2020];NEJMe2023158. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMe2023158>
  36. Barker PCA, Lewin MB, Donofrio MT, Altman CA, Ensing GJ, Arya B, et al. Specific Considerations for Pediatric , Fetal , and Congenital Heart Disease Patients and Echocardiography Service Providers During the 2019 Novel Coronavirus Outbreak : Council on Pediatric and Congenital Heart Disease. Supplement to the Statement . 2020;1-18.
  37. Sperotto F, Friedman KG, Son MBF, VanderPluym CJ, Newburger JW, Dionne A. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach [Internet]. *Europ J Pediatr*. 2020 [citado 29 agosto 2020];. 1-16. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03766-6>
  38. Asociación Española de Pediatría. Consenso nacional sobre

- diagnóstico, estabilización y tratamiento del Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS). 2020;2.
39. ACR MIS-C and COVID-19 Related Hyperinflammation Task Force. Clinical Guidance for Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in COVID-19. *Am Coll Rheumatol*. 2020::1–5.
  40. Capone CA, Subramony A, Sweberg T, Schneider J, Shah S, Rubin L, et al. Characteristics, Cardiac involvement, and Outcomes of Multisystem Inflammatory Disease of Childhood (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 Infection. *J Pediatr* [Internet]. 2020;(June):2–6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.06.044>

## COVID-19 Y AFECTACIÓN PULMONAR

Verónica Martínez (1), Isabel Tovar (2), María Auxiliadora Villarroel (3)

### RESUMEN:

Infección respiratoria por SARS-CoV-2 en niños se manifiesta con síntomas respiratorios leves. Se presenta en 5% de infectados 28% asintomáticos, se diagnostican por contacto de adulto infectado o exposición. Curso clínico, carga viral en asintomáticos, y personas con infección por SARS-CoV-2 pueden ser similares. El aislamiento de infectados debe realizarse para controlar la diseminación. En cuanto a la fisiopatología del SARS-CoV-2 en pulmón, se han establecido una fase de hipercoagulabilidad y el fenómeno de coagulopatía, clasificando las manifestaciones de enfermedad por estadios clínicos. La Rx de tórax muestra patrón de neumonía COVID-19; vidrio esmerilado periférico, opacidades subpleurales y consolidaciones que envuelven ambos pulmones, periféricas, e imágenes intersticiales tenues. TAC de tórax: signo de "halo", como consolidación focal, borde de vidrio esmerilado circundante, al comienzo de la enfermedad que progresa a opacidades consolidativas, luego reticulaciones y "pavimento desorganizado". Tratamiento: en pediatría no existen actualmente estudios que demuestren efectividad de medicamentos con potencial antiviral contra SARS-CoV-2. La Administración Federal de Drogas (FDA) advierte que la hidroxicloroquina y cloroquina, solas o combinadas con azitromicina deben limitarse a ensayos clínicos. La terapia antiviral no es necesaria para pacientes pediátricos, solo para niños con enfermedad grave. Remdesivir en cuadros moderados donde se requiere oxígeno, disminuye la duración de síntomas y la mortalidad. Inmunoterapia con Tocilizumab es una opción para casos graves con IL-6 elevada. Los glucocorticoides modulan la lesión pulmonar mediada por inflamación, evitan progresión hacia falla respiratoria y muerte. La mayoría de los medicamentos aplicados continúan en ensayos clínicos.

**Palabras claves:** Covid19, pediatría, RxTorax, TAC Torax, Tratamiento.

### THE LUNG AND COVID-19

#### SUMMARY:

Covid 19 clinical manifestations in children are mild respiratory symptoms or unnoticed respiratory problems. It occurs in 5% of all the infected population. 28% asymptomatic are diagnosed by contact infected adult or by having been exposed. Clinical course and viral load in asymptomatic patients and people with SARS S-CoV-2 infection may be similar; the isolation of those infected must be carried to control spread. RxT classification suggestive pattern of pneumonia; shows a peripheral ground glass image and / or subpleural consolidation that involves both lungs, as well as peripheral faint interstitial images. Thorax CAT scan shows the "halo" sign, as a focal consolidation surrounding ground glass. This is seen early in the course of the disease (early phase), and becomes a consolidation area. Also seen are fine-mesh reticulations with "disorganized pavement". There are no studies that demonstrate effectiveness or efficacy of drugs with antiviral potential against SARS-CoV-2 in children. The Federal Drug Administration (FDA) advises that hydroxychloroquine and chloroquine, either alone or in combination with azithromycin, should be limited to clinical trials. Antiviral therapy is not necessary for pediatric patients, only for those who develop critical illness. Remdesivir in moderate symptoms where oxygen is required, decreases the duration of symptoms and mortality. Immunotherapy with Tocilizumab ranks as a treatment option for severe or critical cases of COVID-19 with elevated IL-6. Glucocorticoids modulate inflammation-mediated lung injury and, therefore prevent progression to respiratory failure and death. Most of the drugs that have been applied continue to be studied in clinical trials.

**Keywords:** Covid19, pediatrics, Thoracic RxT, CAT scan, Treatment.

## INTRODUCCIÓN

Dado que la Pandemia de COVID 19 continúa y se va conociendo información nueva, se presenta una actualización sobre los cambios más notorios en la esfera pulmonar.

Desde el punto de vista neumonológico la infección respiratoria por SARS-CoV-2 en los niños se manifiesta con síntomas respiratorios muy sutiles, leves y en su mayoría pasan desapercibidos, no se cuenta con la data epidemiológica real

en niños desde el recrudecimiento de esta pandemia y en Venezuela, los casos aislados, algunos graves con desenlace fatal han sido recibidos en diferentes hospitales y no se cuenta con la casuística real. Sin embargo, se debe estar preparado para el manejo coordinado de los casos que ameriten consultar por la emergencia de los centros de salud, por lo que se deben cumplir las instrucciones y recomendaciones de los expertos en infecciones intrahospitalarias, infectólogos y epidemiólogos en cuanto al flujo de urgencia para evitar contagios entre pacientes y personal de salud.

### Importancia del niño en la cadena de transmisión

En un estudio en niños infectados en Madrid, España, se corrobora que 2% de los individuos infectados era menor de 19 años, 60% de estos niños requirió hospitalización. Generalmente, el criterio de severidad se basó en problemas respiratorios (1).

Un estudio reciente demuestra que la infección en los

- (1) Pediatra, Neumólogo Pediatra, Hospital Dr. José Ignacio Baldó, El Algodonal, Caracas
- (2) Pediatra, Neumólogo Pediatra, Hospital Dr. Dr. José Ignacio Baldó, El Algodonal, Caracas
- (3) Pediatra, Neumólogo Pediatra, Hospital General del Oeste Dr. José Gregorio Hernández, Caracas

Autor correspondiente:

María Auxiliadora Villarroel / Correo: arayvil@gmail.com



niños se presenta en 5% del total de infectados, 28% de ellos se presentan asintomáticos y se diagnostican por ser contacto de un adulto infectado o por haber estado expuesto al área epidémica (2).

La reapertura de las escuelas ha generado discusión en muchos países acerca del rol de los niños en la diseminación del SARS-CoV-2. Un grupo de Corea del Sur hizo seguimiento cercano a 107 niños confinados a sus hogares por el diagnóstico de Covid-19. La edad media fue 15 años y el riesgo de infección entre ellos mismos fue muy baja (3).

Existe información limitada sobre el curso clínico y la carga viral en pacientes asintomáticos. Muchas personas con infección por SARS-CoV-2 permanecen asintomáticas durante un período prolongado. En un estudio realizado en Corea (Checonan) en un centro de tratamiento comunitario siguieron a 303 jóvenes infectados por SARS-CoV-2 de los cuales 110 (36.3%) eran asintomáticos, 21(19%) desarrollaron síntomas durante el aislamiento (promedio de 15 días). Los valores del umbral del ciclo de la Reacción de cadena de polimerasa con Transcriptasa inversa (PCRTR) fueron similares en ambos grupos de pacientes. Sin embargo concluyen que el aislamiento de los infectados debe realizarse independientemente de los síntomas para controlar la diseminación (4).

### Fisiopatología

En la fisiopatología del SARS-CoV-2 en el sistema respiratorio, quedaron establecidas las teorías de la fase de Hipercitocinemia y el fenómeno de coagulopatía. Al explicar la patogenia de la enfermedad por etapas o fases permite una mejor comprensión para los clínicos de la fisiopatología de Covid-19 involucrando la respuesta inmune en cada una de esas etapas con el fin de reconocer oportunidades de control y tratamiento en esta actual pandemia (figura 1).

ETAPA I (infección temprana) el SARS-CoV-2 se transmite por gotitas de la vía respiratoria y por contacto directo produciendo la inoculación del virus en la mucosa respiratoria donde el virus mediante la proteína de membrana S se une al receptor de la ACE2, presente predominantemente en epitelio respiratorio, donde inicia la replicación viral primaria (5,6).

ETAPA II (compromiso pulmonar) en esta etapa el virus alcanza el tracto respiratorio inferior estableciéndose la afección pulmonar, con replicación viral e inflamación localizada. Patológicamente a nivel pulmonar se ha demostrado daño bilateral difuso con exudados fibromixoides, formación de membrana hialina, infiltrados inflamatorios intersticiales compuestos predominantemente por linfocitos. En espacios intra-alveolares se han identificados incicios multinucleados indicando cambios citopatológicos de tipo viral. La respuesta inflamatoria del huésped produce daño localizado (7-9).

ETAPA III (grave, hiperinflamación sistémica) Una minoría de pacientes con COVID-19 pasará a la tercera y más grave etapa de la enfermedad, que se manifiesta como un síndrome de hiperinflamación sistémica extrapulmonar (Figura 1) (8).

Esta respuesta inflamatoria se ha dividido en 2 fases:

Respuesta inflamatoria primaria: ocurre tempranamente luego de la infección viral. Se caracteriza por:

1. Replicación viral rápida y activa que puede llevar apoptosis masiva de células epiteliales y endoteliales con la consiguiente fuga vascular, desencadenando la liberación de citoquinas y quimioquinas proinflamatorias. Además, podría causar piroptosis en macrófagos y linfocitos, lo que junto con los infiltrados linfocitarios pulmonares, explican la linfopenia periférica.
2. Disregulación de ACE2 producido por la proteína S de membrana del SARS-CoV-2, llevando a disfunción del SRA con amplificación de la inflamación y permeabilidad vascular, el consecuente edema pulmonar y disminución de la función pulmonar.

La respuesta antiviral del huésped, que puede llevar al aumento de citoquinas, daño celular, apoptosis y piroptosis; la mayoría de los pacientes pueden soportar e incluso lograr el retroceso de la inflamación producida en esta etapa.

Respuesta inflamatoria secundaria: inicia con la generación de inmunidad adaptativa y aparición de anticuerpos neutralizantes, siendo uno de los más importantes la IgG anti-S que puede ser causante de daño pulmonar persistente, aumentando el riesgo de muerte. Aún no se conoce completamente el mecanismo por el cual produce el daño; se ha propuesto que la IgG anti-S altera la polaridad de macrófagos promoviendo la producción y acumulación de MPC-1 y IL-8 a nivel pulmonar. El inicio de esta actividad inflamatoria parece estar mediada por la unión del complejo formado por IgG anti-S + virus, con el receptor Fc de macrófagos, que al bloquear el Fc reduce la producción de citoquinas inflamatorias. También es posible que la formación de este complejo active la vía clásica del sistema del complemento, llevando a mayor daño celular. Esto produciría respuesta inflamatoria sistémica incontrolable, producida por una tormenta de citoquinas producto de la liberación de grandes cantidades de citoquinas pro-inflamatorias (IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- $\alpha$ , TGF $\beta$ , etc.) y quimioquinas (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10, etc.). Esto desencadena un violento ataque del sistema inmune al organismo, causando SDR, falla multiorgánica, y finalmente la muerte (9-12).

Otro mecanismo descrito en esta etapa es la disfunción inmunológica asociada a células periféricas T CD4 y CD8 que muestran reducción e hiperactividad en pacientes con cuadros severos y que determina concentraciones elevadas de T CD4 proinflamatorias y gránulos citotóxicos de T CD8, sugiriendo sobre activación de células T (7,9).

### Manifestaciones clínicas

Hoy día las diferentes publicaciones de investigadores y los organismos de salud han clasificado las manifestaciones de la enfermedad por estadios clínicos o fases y en base a ello se presentan síntomas y cambios radiológicos que han permitido establecer pautas de tratamiento según los días de evolución de la enfermedad (5,7). Se han postulado varias teorías sobre la evolución favorable de CoVID-19 en niños, además

del menor número de receptores ACE2, se describe que la carga viral aumenta exponencialmente con la edad y al tener el niño una respuesta inmune innata menos evolucionada, disminuiría la posibilidad de hiperinflamación. Su sistema inmune se encuentra hiperestimulado por vacunas, además que constantemente son estimulados por virus respiratorios que colonizan nasofaringe y compiten con SARS-CoV2 (11,13).

Se puede establecer que la enfermedad en niños con COVID-19 es, generalmente, más leve que en adultos. La presentación clínica más frecuente es una infección respiratoria alta. Lo interesante es que, al contrario de los adultos infectados, menos del 50 % de los pacientes pediátricos tienen fiebre y/o síntomas respiratorios, es muy frecuente que sean asintomáticos, lo que dificulta el control de la propagación del virus. Sin embargo, se han reportado casos severos y muerte. Los lactantes menores pueden estar en mayor riesgo de presentar cuadros más severos que los niños mayores (14).

Se han reportado, recientemente, elevación de casos en escolares y adolescentes con fiebre prolongada, shock, dolor abdominal y disfunción cardíaca que se superpone a la enfermedad de Kawasaki, manifestándose como un síndrome hiperinflamatorio y afectación multiorgánica (14). La clínica puede clasificarse según las fases fisiopatológicas en los siguientes estadios:

Estadio I (infección inicial) Coincide con la etapa I de la fisiopatología, la mayoría de los pacientes logran contener la

infección en este punto, dando lugar a una enfermedad auto-limitada leve con pronóstico excelente. Esta etapa clínica implica un período de incubación y síntomas leves no específicos, como malestar general, fiebre y tos seca. El diagnóstico en esta etapa es por PCR.

Estadio II (fase pulmonar) Clínicamente en esta etapa se desarrolla una neumonía viral, con tos, fiebre y posiblemente hipoxia lo que diferencia etapa IIa y IIb). Alteración de la imagenología torácica y de exámenes de laboratorio. La mayoría de los pacientes requiere hospitalización en esta fase.

Estadio III (fase hiperinflamatoria)

Clínicamente en esta etapa, se pueden detectar shock, insuficiencia respiratoria e incluso colapso cardiopulmonar. La afectación de los órganos sistémicos, incluso la miocarditis, se manifestaría durante esta etapa. Los marcadores de inflamación sistémica suelen estar elevados (6). En general, el pronóstico y la recuperación de esta etapa crítica de la enfermedad es pobre, y el rápido reconocimiento y despliegue de la terapia puede tener el mayor rendimiento (6,9,10).

Se han clasificado los síntomas en 4 categorías de gravedad (Tabla 1) (15).

Los niños con enfermedades o condiciones de base pueden tener mayor riesgo de severidad clínica. Estas condiciones clínicas complejas incluyen: patologías genéticas, neurológicas y endocrinas o cardiopatías congénitas. Además, al igual que en adultos, niños obesos, diabéticos, asmáticos o enfermedades

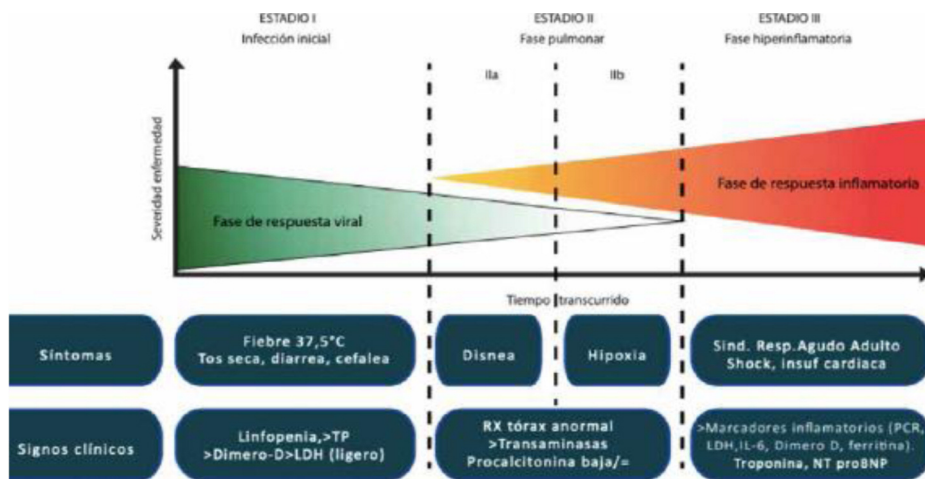


Figura 1: Clasificación de los estadios clínicos y patológicos de Covid-19.

(12) Perez G, Cordero C, Avendaño L.

Otro desafío de la naturaleza: el nuevo coronavirus. Virología y fisiopatología del SARS-COV-2

Neumol Pediatr 2020;15(2):301- 307

Disponible en <https://www.neumologia-pediatria.cl/wp-content/uploads/2020/05/2020-15-2-3-es.pdf>

Tabla 1: CATEGORIAS DE GRAVEDAD SEGÚN LOS SÍNTOMAS

LEVE	MODERADO	SEVERO	CRITICO
Tos seca Rinorrea Estornudos Fiebre baja Mialgias Odinofagia Náuseas, vómitos y diarrea. Auscultación pulmonar normal	Fiebre Tos seca a productiva Sibilancias y crepitaciones Hipoxemia y polipnea leve. Neumonía a la radiografía	Tos Fiebre Desde el inicio disnea Hipoxemia	Síntomas respiratorios y rápidamente progresan a una insuficiencia respiratoria. SDRA asociado a Shock (taquicardia, mala perfusión e hipotensión) Miocardiopatía, coagulopatía, encefalopatía, falla renal.

(15) Concha I, Rodríguez M, Paredes, A, Landeros J. Urgencia pediátrica: la primera línea de atención hospitalaria del paciente pediátrico con virus SARS-COV-2. Neumol Pediatr 2020 15 (2): 317 - 323. <https://www.neumologia-pediatria.cl/wp-content/uploads/2020/05/2020-15-2-5-es.pdf>

pulmonares crónicas, drepanocitosis o inmunosuprimidos presentan mayores riesgos de COVID-19 severo.

### Diagnóstico

La PCR es la detección del RNA viral mediante la técnica de detección de nucleótidos y su sensibilidad va a depender del tipo de muestra obtenida y del momento de la toma de muestra. La mayor sensibilidad se obtiene con el lavado broncoalveolar (93%) y luego el esputo con un 72%. (15)

Por otra parte, la inducción de esputo es un método no invasivo, sencillo y seguro para detectar diversas enfermedades pulmonares. Además el riesgo de exposición de personal médico al SARS-CoV-2 es menor con la inducción de esputo que con los frotis nasales o faríngeos y los métodos de lavado broncoalveolares. La inducción de esputo podría ser más útil que los frotis de garganta para la detección de ARN del SARS-CoV-2 en pacientes convalecientes. Los pacientes con COVID19 podrían ser contagiosos a pesar de estar clínicamente curados y tener múltiples frotis de garganta negativo. Para reducir el riesgo de propagación de la enfermedad, las pruebas de ARN viral del esputo inducido, no los frotis de garganta, deben evaluarse como un criterio para liberar a los pacientes con COVID19 (14). Hay estudios en los que los pacientes con COVID19 con una enfermedad más grave que requirió ingreso en la unidad de cuidados intensivos tenían cargas altas de ARN viral a los 10 días y más después del inicio de los síntomas (16).

Por otro lado hay reportes contrarios donde ha desaparecido el RNA viral en la nasofaringe de pacientes que progresan a importante deterioro pulmonar. Esta observación sugiere que las manifestaciones tardías y graves podrían estar mediadas inmunológicamente y tener implicaciones obvias para el potencial de usar terapias inmunomoduladoras para este subconjunto de pacientes. Este hallazgo es consistente con informes recientes de que los corticosteroides fueron beneficiosos para el síndrome de dificultad respiratoria aguda, y posiblemente aquellos con COVID-19. La importancia de este tema radicaría en la posibilidad de determinar el período infeccioso de la enfermedad ya que la presencia del RNA viral en muestras puede no significar la transmisión de la enfermedad por tiempo más prolongado (16).

En estudios comparativos donde se evalúa la carga viral entre los casos leves y los severos se demostró que los leves presentaban una carga viral menor y con menor tiempo de duración dado que a los 10 días su RT-PCR para SARS-CoV-2 ya era negativa y que los casos severos se presentaban con mayor carga viral y en los estudios a los 10 días aún continuaban positivos. Esto sugiere que la carga viral de SARS-CoV-2 pudiera ser un parámetro útil como marcador de la severidad y pronóstico de la evolución de la enfermedad (17,18).

### Imagenología

Aunque la literatura sobre imágenes en pacientes pediátricos es menos sólida, en general los pacientes pediátricos tienden a mostrar hallazgos de imagen más leves en comparación con los adultos (19).

Dada la presentación clínica inespecífica del coronavirus 2019, es probable que los estudios de imágenes pasen a desempeñar un papel importante en el plan de trabajo diagnóstico de los pacientes pediátricos afectados. La escasez de publicaciones sobre imagenología puede generar incertidumbre en el diagnóstico para radiólogos generales o radiólogos pediátricos, tanto en la identificación de hallazgos sugestivos de COVID-19 como en la determinación del uso apropiado de imágenes para la población pediátrica con sospecha de infección por COVID-19 (19).

### Radiografía de Tórax (RxT)

Según el Colegio Americano de Radiología (ACR) no estarían indicados estudios de imagen en pacientes mayores de 3 años, inmuno competentes y en buen estado que no requieran hospitalización. Pero sería apropiada la realización de RxT para el paciente en manejo ambulatorio sin buena respuesta al tratamiento ambulatorio, que requiera hospitalización (20).

Al igual que en otras infecciones virales, no estarían indicados en pacientes con COVID-19 con síntomas leves pero su realización debe ser considerada en pacientes con síntomas respiratorios agudos moderados o severos. También se ha considerado favorable la realización de RxT seriadas para evaluar la respuesta terapéutica o ante el deterioro clínico del paciente pediátrico que presentó alteraciones en el estudio inicial (19).

El Consenso de Panel de Expertos dividió la categorización del estudio radiológico en 4 formas:

#### *Clasificación Típica de la RxT*

Muestra el patrón de imagen más sugestivo de neumonía COVID-19; en este se observa imagen en vidrio esmerilado periférico y/o opacidades subpleurales y/o consolidación.

#### *Clasificación de hallazgos indeterminados*

Corresponden a imágenes que han sido observadas en la neumonía COVID-19, pero son menos específicos que los del grupo típico, corresponden a opacidades en vidrio esmerilado unilateral no segmentario/lobar u opacidades consolidadas o mezclas de opacidades multifocales en vidrio esmerilado/consolidaciones sin distribución particular; también corresponden en este grupo el engrosamiento y opacidades peribronquiales (imágenes típicas de neumonías virales o enfermedad de las pequeñas vías aéreas) que se han observado con más frecuencia en el COVID-19 pediátrico que en los adultos (21).

#### *Clasificación atípica de la RxT*

Observado con poca frecuencia como hallazgo radiológico en la neumonía COVID-19 y sugieren que se debería considerar un diagnóstico alternativo. En este grupo se incluyen la consolidación unilateral segmentaria o lobar sugestiva de neumonía bacteriana, distribución central de opacidades parenquimatosas, consolidación redonda con o sin broncograma aéreo, derrame pleural y linfadenopatía.

#### *Clasificación de hallazgos negativos en la RxT*

Esta clasificación se utiliza para describir una la RxT sin

evidencia de neumonía. Sin embargo, se destaca la limitada sensibilidad de este estudio para la detección de neumonía por COVID-19 (19).

Tanto en adultos como en pacientes pediátricos las opacidades pulmonares envuelven ambos pulmones y múltiples lóbulos, en una distribución predominantemente periférica, aunque la distribución peribronquial y el engrosamiento de la pared bronquial es más relativamente frecuente en la edad pediátrica. Se han descrito imágenes parenquimatosas intersticiales tenues, de ubicación principalmente subpleural y en bases pulmonares (Figura 2), hasta en casos severos con SDRA, opacidades múltiples e imágenes de consolidación multilobar bilateral (Figura 3) (22).

En los pacientes pediátricos con Síndrome Inflamatorio Multisistémico (MIS-C) asociado a COVID-19 se han observado 3 hallazgos principales en las imágenes torácicas: insuficiencia cardíaca, patrón de SDRA y tromboembolismo pulmonar.

- Insuficiencia Cardíaca, la RxT típicamente muestra cardiomegalia, edema pulmonar y derrame pleural, en consonancia con insuficiencia cardíaca izquierda aguda.
- Patrón de SDRA, en adultos, la principal causa de mortalidad por infección COVID-19 se ha asociado a la insuficiencia respiratoria por síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Se ha postulado que la hiperinflamación y la tormenta de citocinas puede contribuir al desarrollo de manifestaciones graves de la infección por COVID-19. En los niños con MIS-C asociado a COVID-19 pueden presentar hipoxia, insuficiencia respiratoria y hallazgos de imagen del SDRA. Las ra-

diografías de tórax demuestran opacidades multifocales bilaterales en vidrio esmerilado y de consolidación. En algunos pacientes pediátricos con MIS-C asociado con COVID-19 que se presenta con un patrón de SDRA, se observó en forma asimétrica. (Figura 4 y 5)

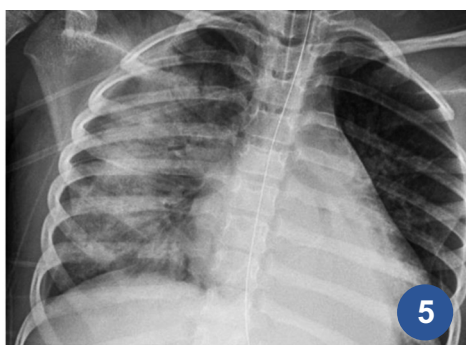
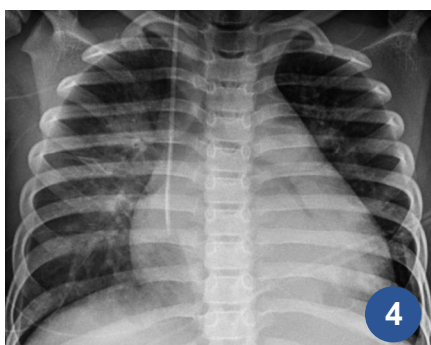
- Tromboembolismo Pulmonar, alguna literatura sugiere que el MIS-C pediátrico y el COVID-19 adulto grave en etapa tardía se caracterizan por un entorno proinflamatorio similar, ambos caracterizados por marcadores inflamatorios elevados, que incluyen fibrinógeno, Dímero D, ferritina e IL-6. En estos pacientes adultos se encontró una probabilidad mayor para desarrollar émbolos pulmonares que los pacientes sin marcadores inflamatorios elevados. Dado que las elevaciones de estos marcadores inflamatorios se presentan en niños con MIS-C asociado con COVID-19, es posible pensar que el estado hiperinflamatorio de MIS-C pueda predisponer a una coagulopatía protrombótica similar y complicaciones tromboembólicas, que incluyen Embolia pulmonar. Observamos pequeñas embolias pulmonares segmentarias (EP) en algunos pacientes pediátricos afectados por MIS-C asociado a COVID-19. En la angiografía arterial pulmonar por TC, la embolia pulmonar aparece como un defecto de llenado expansible en una arteria pulmonar en pacientes pediátricos con MIS-C asociado con COVID-19. Actualmente, la importancia clínica de estos pequeños émbolos pulmonares segmentarios en pacientes pediátricos MIS-C no está clara (23).



**Figura 2. Rx de torax AP en adulto de 20 años con COVID 19. Imágenes intersticiales y relleno alveolar de predominio periférico**

**Figura 3. En Rx en decúbito se pueden evidenciar opacidades múltiples de consolidación multilobar bilateral. Signo de silueta**

(22) Prado F, Oviedo V, Valdebenito C, Espinoza A, Renedo de la Hoz, S. Interpretación de patrones radiológicos sugerentes de COVID-19 en pediatría *NeumolPediatr* 2020;15(2):330–338. Contenido disponible en <https://www.neumologia-pediatria.cl/wp-content/uploads/2020/05/2020-15-2-7-es.pdf>



**Figura 4 y 5: Paciente de 8 años con PCR positiva y presenta MIS C asociado a COVID19**

(23) Winant, A., Blumfield, E., Liszewski, M., Kurian, J., Foust, A., Lee, E. Thoracic Imaging Findings of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with COVID-19: What Radiologists Need to Know Now. *Radiol: Cardiothoracic Imaging* 2.

### Tomografía Computarizada de Tórax (TC de Tórax)

Aunque no se recomienda la TC de tórax como prueba de diagnóstico inicial en pacientes pediátricos con sospecha de COVID-19, puede ser utilizada en una situación aguda (por ejemplo, para excluir una embolia pulmonar en un paciente con un nivel elevado de Dímero-D). Además, se puede considerar en pacientes positivos con empeoramiento del curso clínico o que no responden adecuadamente al tratamiento de apoyo. También puede ser útil para evaluar el desarrollo o evolución de una enfermedad pulmonar fibrótica en pacientes con alteraciones persistentes en las Pruebas de Función Pulmonar después de la resolución de la infección aguda. La TC de tórax se recomienda solo si se considera que influiría en la toma de decisiones clínicas en pacientes pediátricos dada su mayor sensibilidad a la radiación en comparación con los adultos (24).

Varios estudios que abarcan la edad pediátrica han encontrado que los pacientes pediátricos (<18 años) tenían un número total de lesiones pulmonares menores y de menor tamaño con una tasa significativamente menor de hallazgos positivos en la TC, menor número de lóbulos pulmonares afectados. Se observa menor número de lesiones en niños y adolescentes que en adultos de edad media y pacientes de mayor edad (19,20).

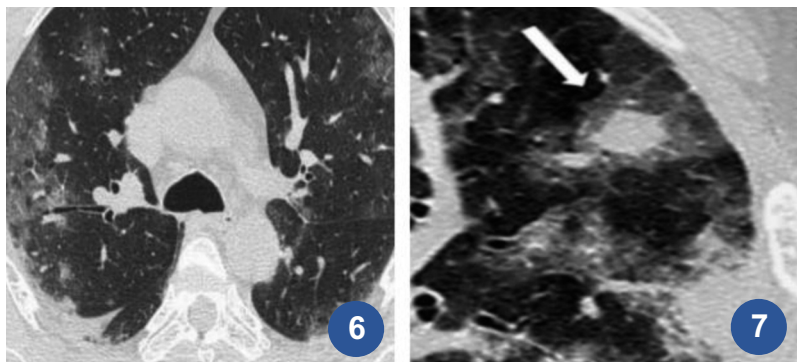
Los hallazgos más comunes son vidrio esmerilado periférico y/o subpleural bilateral u opacidades de consolidación a menudo en lóbulos inferiores (Figura 6). El signo de "halo",

descrita como una consolidación focal con un borde de opacidad de vidrio esmerilado circundante (Figura 7) (18,23). Este se ha informado hasta en un 50% de los casos y puede ayudar a reducir el diagnóstico diferencial cuando está presente. Este panel de expertos, reportan que han observado tres fases de evolución en casos pediátricos de COVID-19 donde el signo del "halo" se observa al comienzo del curso de la enfermedad (fase temprana), que progresa a vidrio esmerilado (fase progresiva) y finalmente se convierte en opacidades consolidativas (fase de desarrollo). El engrosamiento e inflamación peribronquial a lo largo de la trama broncovascular se observan con mayor frecuencia en la población pediátrica. También, con menor frecuencia, se han informado reticulaciones de malla fina con "pavimento desorganizado" o empedrado (Figura 8). El derrame pleural y las linfadenopatías son raros (22).

El informe estructurado recomendado para la evaluación pediátrica de TC de tórax en casos desospecha de neumonía COVID-19 se divide en las mismas cuatro categorías descritas en la RxT (típico, indeterminado, atípico y negativo) adaptado del informe de los adultos con COVID-19, lo observado en estudios pediátricos y la experiencia de radiólogos pediátricos internacionales participantes del consenso.

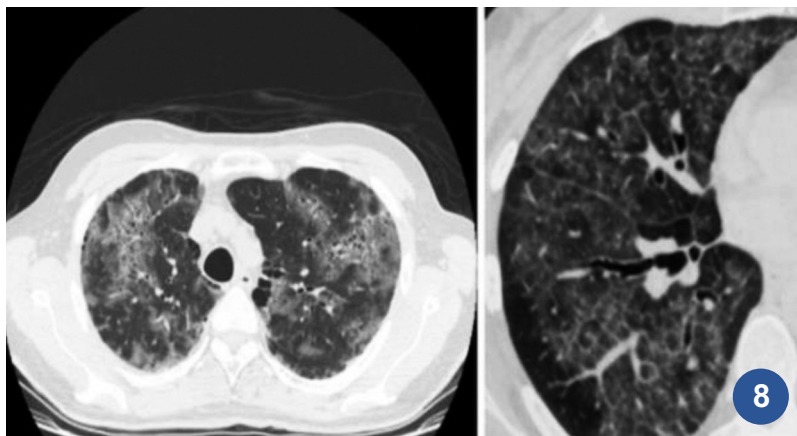
Las indicaciones para la realización de TC de Tórax se basaron en 3 situaciones clínicas:

- 1.- Paciente con cuadro clínico leve de COVID-19. Inicialmente no existe indicación de realizar el estudio



**Figura 6: TAC de tórax áreas focales de vidrio esmerilado bilaterales, especialmente hacia la periferia pulmonar bibasales y subpleurales**

**Figura 7. Detalle de TAC de tórax en paciente adulto con COVID-19 consolidación y halo circundante**



**Figura 8: TAC de tórax patrón de empedrado o en malla, corresponde a un patrón en vidrio esmerilado sumado a engrosamiento de los septos peri e intralobulillares**

tomográfico en esta situación clínica. Este estudio tendría indicación de realizar cuando existan comorbilidades que pueden hacer sospechar la posibilidad de una progresión de la enfermedad y serviría como un estudio basal. También se plantea la posibilidad de realizarlo en pacientes con riesgo de progresión cuando no se presenta respuesta adecuada al tratamiento, cuando se presenta progresión del caso, deterioro de la función respiratoria o cuando se desea descartar otro cuadro tal como embolismo pulmonar.

- 2.- Pacientes pediátricos con cuadros clínicos moderados a severos de COVID-19 en zonas con adecuada disponibilidad de recursos. El estudio imagenológico inicial a realizar es la RxT con el fin de determinar las imágenes iniciales y para evaluar diagnósticos diferenciales si se desean descartar. El estudio tomográfico también puede ser realizado si los hallazgos pudieran influir en una decisión terapéutica determinada. Además, este estudio podría sustentar la repetición de la prueba diagnóstica de RT-PCR cuando las manifestaciones clínicas moderadas a severas y las imágenes tomográficas así lo sugieran.
- 3.- Pacientes pediátricos con cuadros clínicos moderados a severos de COVID-19 en zonas con escasez de recursos. Esta situación se refiere a zonas donde la disponibilidad de la prueba diagnóstica sea poca o donde la entrega de los resultados de dicha prueba tengan retardo y se requieran decisiones médicas rápidas porque además, son lugares con poca disponibilidad de servicios de salud como camas de hospitalización o de terapia intensiva (21,25).

#### **Seguimiento Imagenológico**

Debido a la limitada sensibilidad de la RxT, se recurre a la TC de tórax con la técnica para niños de dosis baja, bajo el principio de dosis mínima razonable para alcanzar el objetivo del estudio (ALARA As Low As Reasonable Achievable) por sus siglas en inglés. Un número considerable de pacientes pediátricos puede protegerse de la exposición a radiación adicional o innecesaria de las imágenes de TC cuando la "Justificación" y el principio de "Optimización" de ALARA se aplican antes de obtener imágenes de TC (26).

En estudios tomográficos sucesivos se demostró que 33,3% de los pacientes presentaron resolución total, en 50% resolución parcial de la consolidación, y en 50% de los pacientes se evidenció unas tiras fibróticas residuales (24).

Seguimiento Imagenológico en el paciente con COVID-19 moderado o severo

No son necesarias RxT diarias en pacientes en Unidades de Terapia Intensiva por COVID-19 que se encuentren estables. Las RxT secuenciales deben ser basadas en criterios clínicos (deterioro clínico, ubicación de catéteres, etc.) Esto también representa una disminución de irradiación del paciente ya que se demostró que no modifica el tiempo de permanencia en ventilación mecánica, el tiempo de estancia en la terapia inten-

siva ni el tiempo de hospitalización general cuando se realizan diariamente. Además, se demostró que al no realizar estudio de RxT rutinariamente sino exigir que el médico firmara la solicitud del estudio para su realización, logró una reducción de gastos para el paciente y las instituciones (20,27).

El seguimiento imagenológico posterior a la recuperación dependerá de la severidad de la presentación clínica y de la persistencia de síntomas en las evaluaciones sucesivas.

Cuando la presentación es leve y el paciente se encuentra asintomático, no se recomienda el seguimiento imagenológico. Existen cuadros leves que pueden desarrollar un cuadro posterior de lesión pulmonar en los que se recomendarían RxT en 2 proyecciones (PA y lat). Estas proyecciones también serían recomendadas en pacientes con cuadros moderados o severos aún asintomáticos o en quienes se sospeche persistencia de algún grado de lesión pulmonar.

Estas recomendaciones son basadas en las experiencias de estudios de seguimiento de pacientes con infecciones SARS o MERS. Se encontró que el 32% de los niños afectados con SARS mostraban alteraciones de la TC de tórax hasta 12 meses después del diagnóstico a pesar de estar asintomáticos y funcionalismo pulmonar normal. Es más probable que las anomalías persistentes de la TC se observaran en niños mayores y enfermedad más grave. Las secuelas más observadas fueron atrapamiento aéreo, anomalías parenquimatosas crónicas y fibrosis pulmonar (20,28).

#### **Ecosonograma torácico**

La ventaja de la ecografía es que no irradia y puede ser realizada al lado de la cama del enfermo, especialmente en urgencias y en UTI. Es operador dependiente. Existen pocos reportes, predominantemente en adultos en donde se encontró un patrón de Líneas B, o líneas hiper ecogénicas verticales en cometa que traducen engrosamiento de septo interlobulares. Representa edema o fibrosis en el tejido pulmonar alveolo intersticial y se observan en conjunto con áreas libres y consolidaciones subpleurales posteriores (29).

#### **Tratamiento**

Las condiciones médicas subyacentes, la presentación clínica, los requerimientos de cuidados de apoyo y la disponibilidad de cuidadores son consideraciones fundamentales que requiere evaluar el pediatra para decidir el manejo ambulatorio. (30).

La principal recomendación para el manejo es el aislamiento en casa que debe mantenerse hasta que el riesgo de transmisión sea bajo. Los cuidados en casa se deben realizar en pacientes estables, disponer de un cuidador en su casa. Idealmente deben tener un cuarto separado para minimizar el riesgo para otras personas y tener fuentes para acceso a los alimentos (31). De acuerdo con las últimas Guías de Tratamiento publicadas por el NIH (Instituto Nacional de Salud, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos de América hay datos insuficientes para dar recomendación a favor o en contra del uso de antivirales específicos o agentes inmunomoduladores para el tratamiento de COVID-19 en pa-

cientes pediátricos (32). En población pediátrica no existe a la fecha ningún estudio que demuestre efectividad o eficacia de cualquiera de los medicamentos listados con potencial antiviral contra SARS-CoV-2. Así podemos resumir para el paciente pediátrico (Tabla 2) (33).

**Cloroquina/Hidroxiclороquina:** La Administración Federal de Drogas (FDA) de Estados Unidos advierte que el uso de la Hidroxiclороquina y la Cloroquina, ya sea solas o en combinación con Azitromicina, en pacientes con COVID-19 debe limitarse a ensayos clínicos o para el tratamiento de determinados pacientes hospitalizados (34).

Cloroquina es un agente antipalúdico con actividades antiinflamatorias e inmuno moduladoras, y lo han incluido como una opción terapéutica potencial para el manejo de COVID-19. A principios de febrero se demostró una potente actividad in vitro de Cloroquina contra el SARS-CoV-2. La Hidroxiclороquina que difiere de la Cloroquina por un grupo hidroxilo, fue superior al estándar de atención en la erradicación del SARS-CoV-2 de la nasofaringe (35). La Hidroxiclороquina y la Azitromicina se han aplicado en diferentes protocolos, sin embargo la evidencia de la seguridad y eficacia es limitada. Un estudio multi céntrico publicado en pacientes hospitalizados con sospecha de infección o confirmados Covid-19 a quienes le aplicaron ambos medicamentos, comparados con otro grupo de pacientes que solo recibieron cuidados generales, demostró que los pacientes que recibieron ambos medicamentos presentaron prolongación del segmento QT y elevación de las enzimas sin mejoría clínica en comparación con los que solo recibieron tratamiento sintomático (35,36).

**Dexametasona:** Los glucocorticoides pueden modular la lesión pulmonar mediada por inflamación y, por tanto, evitar la progresión hacia la falla respiratoria y muerte. El ensayo

RECOVERY muestra que el tratamiento con Dexametasona a una dosis de 6 mg una vez al día durante un máximo de 10 días redujo la mortalidad que se presenta a los 28 días en pacientes con Covid-19, que reciben asistencia respiratoria, ya sea ventilación mecánica donde tiene mejores resultados y también los que recibieron oxigenoterapia. No se encontró beneficio alguno e, incluso, posibilidad de daño en su uso en los pacientes que no requirieron oxígeno (37).

**Lopinavir/Ritonavir (LPV/r):** Se demostró la actividad antiviral de Lopinavir contra SARS-CoV-1 al demostrar un modelo de primate mejoría con LPV/r (38). La terapia antiviral para COVID-19 no es necesaria para la gran mayoría de los pacientes pediátricos. Para aquellos pocos niños que desarrollan una enfermedad grave o crítica, esta guía ofrece un enfoque para la toma de decisiones con respecto a los antivirales, informado por los datos disponibles. A medida que la evidencia continúa evolucionando rápidamente, se anticipa la necesidad de actualizaciones de la guía.

**Remdesivir:** Está siendo utilizado en múltiples ensayos clínicos y las recomendaciones se obtienen de estos, reconociendo que aún se requieren más estudios (39). En los pacientes con cuadros moderados donde se requiere suplemento de oxígeno se ha observado una disminución de la duración de los síntomas y una disminución de la mortalidad en comparación con el placebo, no así en aquellos pacientes con requerimiento de oxígeno con cánulas de alto flujo, ni ventilación mecánica ni uso de membrana extracorpórea. El uso de Remdesivir en niños no se ha evaluado en su seguridad ni eficacia aunque está disponible a través de la FDA en Estados Unidos como uso compasivo en niños con COVID-19. Actualmente se realiza un ensayo clínico evaluando la farmacocinética del Remdesivir en niños que aún no se tienen los resultados (39,40). Existe evidencia clínica limitada in vitro

**Tabla 2 INDICACIONES PARA VALORAR TRATAMIENTO ESPECÍFICO**

<b>Cuadro clínico</b>	<b>Rx tórax</b>	<b>Tratamiento</b>	<b>Actitud</b>
<b>LEVE:</b> No hipoxemia, no dificultad respiratoria o leve.	No indicada salvo grupos de riesgo.	Sintomático (1)(2).	Alta a domicilio salvo grupos de riesgo (valoración individual).
<b>MODERADO:</b> Hipoxemia y/o dificultad respiratoria moderada.	Normal.	Sintomático (1)(2).	Ingreso sin tratamiento antiviral.
	Cualquier infiltrado.	Sintomático (1)(2). Valorar corticoides si hipoxemia.	Valorar uso de Remdesivir.
<b>GRAVE (UCIP):</b> Hipoxemia grave, dificultad respiratoria grave, mal aspecto, shock, fallo multiorgánico.	Cualquier infiltrado.	Sintomático (1)(2). Valorar corticoides.	Valorar uso de remdesivir. Valorar otros inmunomoduladores (p.ej., tocilizumab, anakinra...)

DOCUMENTO DE MANEJO CLINICO DEL PACIENTE PEDIÁTRICO CON INFECCION POR SARS-CoV-2

Ministerio de Sanidad España

<https://www.aeped.es/noticias/documento-manejo-clinico-paciente-pediatrico-y-pacientes-riesgo-con-infeccion-por-sars-cov2>

que respalda el uso de Remdesivir para tratar el SARS-CoV-2. Sin embargo, los ensayos clínicos de fase 3 aún no se han completado.

Como la mayoría de los virus respiratorios pueden funcionar y replicarse a bajas temperaturas (es decir 34-35°C) y asumiendo la termolabilidad viral del SARS-CoV2, se recomienda la instilación local o aerosol de antiviral (es decir, Remdesivir) en vaporización por calor húmedo (40-41°C) en la primera fase de infección (fenotipo I, antes del ingreso), tanto en pacientes asintomáticos pero con frotis nasofaríngeo positivo, junto con gárgaras orales antiséptico-antivirales y colirio de povidona yodada para conjuntiva (0.8-5%); ataca el virus directamente a través de los receptores a los que se une, disminuyendo significativamente la replicación viral, el riesgo de evolución a los fenotipos IV y V, reduciendo la hospitalización y la muerte (41).

**Tocilizumab:** Es un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe los receptores de interleucina-6 (IL-6) ligada a la membrana. COVID-19 incrementa el estado hiperinflamatorio y tormentas de citoquinas, incluyendo IL-6 elevado, lo que se ha asociado al aumento de la mortalidad en pacientes en China. La inmunoterapia con Tocilizumab se ubica como una opción de tratamiento para casos graves o críticos de COVID-19 con IL-6 elevado. La dosis recomendada es de 4-8 mg/kg o 400mg de dosis estándar IV una vez, con la opción de repetir una dosis en 12 horas sin exceder una dosis total de 800mg (42).

En un estudio retrospectivo de pacientes COVID19 que cursaban con neumonía aplicaron antiinterleukina 6 (IL-6) Tocilizumab, anticuerpo monoclonal en 158 pacientes en estadio temprano de falla respiratoria, además del protocolo estándar con Hydroxycloloquina, 400mg diarios, Lopinavir 800 mg y Ritonavir 200mg diarios; 90 pacientes recibieron adicionalmente Tocilizumab una vez al día. Los resultados mostraron que la mortalidad en el grupo que recibió bajas dosis de Tocilizumab fue 7.7% en comparación con 50% del grupo que no lo recibieron. No se reportaron efectos secundarios ni infecciones asociadas y ambas vías de administración fueron igualmente efectivas. Este estudio demuestra que la administración temprana de bajas dosis de Tocilizumab modula la excesiva hiper inflamación y reduce la mortalidad causada por COVID19 además de tener perfil de seguridad y fácil administración, por lo que debe ser considerado como parte del tratamiento (43).

No se recomienda la terapia inmunomoduladora para la mayoría de los pacientes pediátricos, que típicamente desarrollan COVID-19 leve o moderado. Para los niños con enfermedades graves o críticas, el uso de agentes inmunomoduladores puede resultar beneficioso. Los riesgos y beneficios de tales terapias son variables y deben evaluarse caso por caso con aportes de los servicios especializados apropiados. Cuando está disponible, el panel favorece fuertemente el uso de agentes inmunomoduladores en el contexto de los ensayos clínicos. El marco que se presenta en este documento ofrece

un enfoque para la toma de decisiones con respecto a la terapia inmunomoduladora para el COVID-19 pediátrico grave o crítico y se basa en los datos actualmente disponibles, mientras se esperan los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo (44).

En estudios donde aplican a pacientes ozono vía rectal, señalan que favorece la disminución de los requerimientos de O<sub>2</sub>, mejora la saturación de O<sub>2</sub>, y disminuye los biomarcadores de inflamación. Es una alternativa segura, eficaz, barata y sencilla capaz de actuar sobre el virus SARS-CoV2 y se presenta como una opción terapéutica complementaria a considerar en el manejo de la neumonía COVID-19 bilateral grave (45).

El zinc posee varios efectos antivirales que se obtienen a través de la generación de respuestas inmunes innatas y adquiridas (humorales), la facilitación del funcionamiento normal del sistema inmunológico innato, la estabilización de la membrana celular que inhibe la entrada del virus y la inhibición de la replicación viral a través de la interferencia con la transcripción del genoma viral, la traducción de proteínas, el procesamiento de poliproteínas, la unión viral y la eliminación del recubrimiento (46).

La realidad en el tratamiento de la infección COVID19 en el paciente pediátrico es que la mayoría de los medicamentos que se han aplicado continúan en ensayos clínicos; aplicar el medicamento específico para obtener el resultado ideal va a depender de la fase o estadio clínico en el que se encuentra el paciente, además de todos los factores que se deben tomar en cuenta para definir a quienes indicar tratamiento, considerando el riesgo beneficio por los efectos adversos que pudieran presentarse.

## REFERENCIAS

1. Tagarro A, Epalza C, Santos M, Sanz-Santaufemia F, Otheo E, Moraleda C, et al. Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr.* Published online April 08, 2020. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.1346 . [citado: 11-8-2020] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32267485/>
2. Kelvin A, Halperin S. COVID-19 in children: the link in the transmission chain. *Lancet Infect Dis* 2020;20(6) P633-634,2020DOI:[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30236-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30236-X). [citado: 11-8-2020] Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30236-X/full-text](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30236-X/full-text)
3. Kim J, Choe Y, Lee J, Park Y, Park O, Han M, et al. Role of children in household transmission of COVID-19. *Arch Dis Child* 2020;0:1-3. doi:10.1136/archdischild-2020-319910. . [citado: 11-8-2020] Disponible en: <https://adc.bmj.com/content/archdischild/early/2020/08/06/archdischild-2020-319910.full.pdf>
4. Lee S, Kim T, Lee E, Lee C, Kim H, Rhee H, et al. Clinical Course and Molecular Viral Shedding Among Asymptomatic and Symptomatic Patients With SARS-CoV-2 Infection in a Community Treatment Center in the Republic of Korea. *JAMA Intern Med.* August 6, 2020. . [citado: 11-8-2020] : Disponible en <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fu>



- llarticle/2769235. .
5. Wang L, Wang Y, Ye D, Liu Q. A review of the 2019 Novel Coronavirus (SARSCOV-2) based on current evidence. *Int J Antimicrob Agents*. 55 (6) June 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105948>.
  6. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. 2020; 27;12(4):372. doi:10.3390/v12040372.
  7. Siddiqi H, Mehra, M. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic J Heart Lung Transplant. 2020;39(5):405-407. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012. Epub 2020 Mar 20.
  8. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric R, Li F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS Coronavirus. *J Virol*. Mar 2020, 94 (7) e00127-20. <https://doi.org/10.1128/jvi.00127-20>
  9. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. *Virol Sin*. 2020;35(3):266-271. doi: 10.1007/s12250-020-00207-4. Epub 2020 Mar 3.
  10. Russell C, Millar J, Baillie J. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *The Lancet*. 2020; 395: 473–475 [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30317-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30317-2)
  11. Qin C, Zhou L, HuZang S, Tao Y. Dysregulation of immune-response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):762-768. doi: 10.1093/cid/ciaa248
  12. Perez G, Cordero C, Avendaño L. Otro desafío de la naturaleza: el nuevo coronavirus. *Virología y fisiopatología del SARS-CoV-2 NeumolPediatr* 2020; 15 (2): 301 – 307. . [citado: 11-8-2020] Disponible en: <https://www.neumologia-pediatria.cl/wp-content/uploads/2020/05/2020-15-2-3-es.pdf>
  13. Kai-Wang K, Tak-Yin O, Leung W, Raymond A, Wu T, LungD, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 20:565-574 Published:March 23, 2020. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30196-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1)
  14. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li Y, Qu J, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med* 2020; 382:1663-1665. DOI: 10.1056/NEJMc2005073
  15. Concha I, Rodríguez M, Paredes, A, Landeros J. Urgencia pediátrica: la primera línea de atención hospitalaria del paciente pediátrico con virus SARS-COV-2. *Neumol Pediatr* 2020;15 (2):317-323. [citado: 11-8-2020] Disponible en: <https://www.neumologia-pediatria.cl/wp-content/uploads/2020/05/2020-15-2-5-es.pdf>
  16. Han H, Luo Q, Mo F, Long L, Zheng W. SARS-CoV-2 RNA more readily detected in induced sputum than in throat swabs of convalescent COVID-19 patients. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(6):655-656. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30174-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30174-2)
  17. Gavin M, Joynt G, Wu W. Understanding COVID-19: what does viral RNA load really mean? *Lancet Infect Dis*. 2020;20(6):635-636 DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30237-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30237-1)
  18. Liu Y, Yan L, Wan L, Xiang T, Le A, Liu J, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020;20(6):656-657. DOI :[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30232-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30232-2)
  19. Foust A, Phillips G, Chu W, Daltro P, Das K, García-Peña P, et al. International Expert Consensus Statement on Chest Imaging in Pediatric COVID-19 Patient Management: Imaging Findings, Imaging Study Reporting and Imaging Study Recommendations. *Radiol Cardiothoracic Imaging*. 2(2) April 2020. [citado: 15-8-2020] Disponible en: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/ryct.2020200214>.
  20. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria- Pneumonia in the Immunocompetent Child. . [citado: 11-8-2020] Disponible en: <https://acsearch.acr.org/docs/3102387/Narrative/>. Published 2019.
  21. Chen A, Huang J, Liao Y, Liu Z, Chen D, Yang C, et al. Differences in Clinical and Imaging Presentation of Pediatric Patients with COVID-19 in Comparison with Adults [published online ahead of print, April 6, 2020]. *RadiolCardiothoracic Imaging*. 2(2)2020. doi:10.1148/ryct.2020200117.
  22. Prado F, Oviedo V, Valdebenito C, Espinoza A, Renedo de la Hoz, S. Interpretación de patrones radiológicos sugerentes de COVID-19 en pediatría *NeumolPediatr* 2020; 15 (2): 330 – 338. . [citado: 11-8-2020] Disponible en <https://www.neumologia-pediatria.cl/wp-content/uploads/2020/05/2020-15-2-7-es.pdf>
  23. Winant A, Blumfield E, Liszewski M, Kurian J, Foust A, Lee E. Thoracic Imaging Findings of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with COVID-19: What Radiologists Need to Know Now. *Radiol: Cardiothoracic Imaging* 2 (4). Published On line:Jul 30 2020 <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200346>
  24. Chen Z, Fan H, Cai J, Li Y, Wu B, Hou Y, et al. High-resolution computed tomography manifestations of COVID-19 infections in patients of different ages. *Eur J Radiol*. 2020;126. . [citado: 11-8-2020] Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0720048X20301613>
  25. 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;55(5):1169–1174..doi: 10.1002/ppul.24718. epub 2020 Mar 5. [citado: 21-4-2020] disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32134205>
  26. Sodhi K, Krishna S, Saxena A, Sinha A, Khandelwal N, Lee E. Clinical application of “justification” and “optimization” principle of ALARA in pediatric CT imaging: “How many children can be protected from unnecessary radiation? *Eur J Radiol*. 2015;84(9):1752-1757. [citado: 11-8-2020] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26072096/>
  27. Price M, Chellis M, Welkie K. Financial impact of elimination of routine chest radiographs in a pediatric intensive care unit. *Crit Care Med*. 1999;27(8):1588-1593. [citado: 11-8-2020] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10470769/>
  28. Chu W, Li A, Ng A, So H, Lam W, Lo K, et al. Thin-Section CT 12 Months After the Diagnosis of Severe Acute Respiratory Syndrome in Pediatric Patients. *Am J Roentgenol*. 2006;186(6):1707-1714. Doi:10.2214/AJR.05.0382
  29. Sofia S, Boccattonda A, Montanari M, Spampinato M, D’ardes D, Cocco G, et al. Thoracic ultrasound and SARSCOV19: a pictorial essay. *Journal of Ultrasound*.2020.Published online 2020 Apr 16 doi.org/10.1007/s40477-020-00458-7
  30. Center for Disease Control and Prevention. Information for Pediatric Healthcare Providers Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Updated Aug. 19, 2020. . [citado: 11-8-2020] Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/pediatric-hcp.html>
  31. Center for Disease Control and Prevention. Interim Guidance for Implementing Home Care of People Not Requiring Hospitalization for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Updated June 28, 2020. [citado: 11-8-2020] Disponible en: at <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/guidance-home-care.html>
  32. National Institute of Health. COVID-19 Treatment Guideline:

- Remdesivir. Last updated July 24, 2020. . [citado: 11-8-2020] Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/remdesivir>
33. Documento de manejo clínico del paciente pediátrico con infección por SARS-CoV-2 Ministerio de Sanidad España. Última actualización 7/10/2020. [Citado: 11-10-2020] Disponible en: <https://www.aeped.es/noticias/documento-manejo-clinico-paciente-pediatrico-y-pacientes-riesgo-con-infeccion-por-sars-cov2>
  34. U.S. Food and Drug Administration. Drugs Safety and Availability. FDA cautions against use of hydroxychloroquine or chloroquine for COVID-19 outside of the hospital setting or a clinical trial due to risk of heart rhythm problems. Última actualización 1/1/2020. [citado: 11-8-2020] Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or>
  35. McCreary E, Pogue J. Coronavirus Disease 2019 Treatment: A Review of Early and Emerging Options *Open Forum Infectious Diseases*; 7: (4), April 2020, ofaa105, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa105>.
  36. Cavalcanti A, Zampieri F, Rosa R, Azevedo L, Veiga V, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid 19 July 26, 2020. [Citado 10-8-2020]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2019014>
  37. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med*. Published on July 17, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.
  38. Chiotos K, Hayes M, Kimberlin D, Jones S, James S, Pinninti S, et al. Multicenter initial guidance on use of antivirals for children with COVID-19/SARS-CoV-2. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020;XX(X):1–15. Published online 2020 Apr 22. doi: 10.1093/jpids/piaa045
  39. National Institute of Health. COVID-19 Treatment Guideline: Remdesivir. Last updated July 24, 2020. . [citado: 11-8-2020] Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/remdesivir>
  40. Musa A, Pendi K, Hashemi A, Warbasse E, Kouyumjian S, Yousif A, et al. Remdesivir for the Treatment of COVID-19: A Systematic Review of the Literature. *West J Emerg Med*. 2020; 21(4): 737–741. Published online 2020 May 20. doi: 10.5811/westjem.2020.5.47658
  41. Contina C, Gallengab C, Neric G, Maritatib M, Contid P. A new pharmacological approach based on remdesivir aerosolized administration on SARS-CoV-2 pulmonary inflammation: A possible and rational therapeutic application. *Medical Hypotheses J*. 144. Published On Line ahead of print: November 2020. [Citado: 11-10-2020] Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109876>
  42. De Rossi N, Scarpazza C, Filippini C, Cordioli C. Early use of low dose tocilizumab in patients with COVID-19: A retrospective cohort study with a complete follow-up. *The Lancet* July 17, 2020. [citado: 11-8-2020] Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100459>
  43. Nakra N, Blumberg D, Herrera A, Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. *Children (Basel)*. 2020 Jul; 7(7): 69. Published online 2020 Jul 1. doi:10.3390/children7070069.
  44. Dulek D, Fuhlbrigge R, Tribble A, Connelly J, Loi M, Chebib H, et al. Multidisciplinary Guidance Regarding the Use of Immunomodulatory Therapies for Acute COVID-19 in Pediatric Patients. *J Pediatric Infect Dis Soc*. p1aa098 doi: 10.1093/jpids/piaa098. Online ahead of print.
  45. Fernández M, Albaladejo M, Álava S, Usandizaga I, Martínez D, Peña D, et al. Effect of Rectal Ozone (O<sub>3</sub>) in Severe COVID-19 Pneumonia: Preliminary Results. *SN Comprehensive Clinical Medicine*. Published 03 August 2020 [citado: 21-8-2020] Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00374-1>
  46. Kumar A, Kubota Y, Chernov M, Kasuya H. Potential role of zinc supplementation in prophylaxis and treatment of COVID-19. *Med Hypotheses*. 144. 2020 [citado: 21-8-2020] Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109848>

## ACTUALIZACIÓN EN COVID-19 Y SISTEMA DIGESTIVO.

Georgette Daoud (1), Dianora Navarro (2), Nina Colina (3), Karolina López (4)

### RESUMEN

Desde el inicio de la pandemia por el coronavirus (SAR-CoV-2), en diciembre de 2019, la información científica mundial ha sido muy dinámica con cambios en la presentación clínica, fisiopatología y tratamiento de esta infección. Hay pocos estudios prospectivos publicados y muchos en desarrollo. Se ha documentado la presencia de dos receptores que facilitan la entrada y fusión del virus a la célula gastrointestinal que son la enzima convertidora-angiotensina 2 (ECA2) y la serina proteasa transmembrana 2 (TMPRSS2). Se ha destacado el papel del pH gástrico en la inhibición viral. Un hecho emergente es la importancia del efecto de la alteración de la microbiota intestinal (disbiosis) sobre la susceptibilidad y severidad del paciente con COVID-19, relacionado con el eje intestino-pulmón, que se refiere al intercambio entre el intestino y el pulmón, donde el virus junto con mediadores inflamatorios vía sanguínea y linfática, migran al intestino y se une a los receptores ECA2 altamente expresados en los enterocitos. Las manifestaciones digestivas más frecuentes son anorexia y alteraciones del gusto, diarrea, náuseas, vómito, hipo y dolor abdominal. En la actualidad, nuevas estrategias terapéuticas están enfocadas a la estimulación del sistema inmune con prebióticos, probióticos y algunos micronutrientes como vitamina C, D, E, Zinc y Omega 3, entre otros. Se concluye, que el sistema digestivo es el segundo órgano más afectado después del respiratorio y las manifestaciones digestivas son más frecuentes en la edad pediátrica con mayor excreción fecal viral, lo cual debe ser tomado en cuenta para las medidas de prevención.

**Palabras clave:** COVID-19, SARS-CoV-2, microbiota intestinal, eje intestino-pulmón, enzima convertidora de angiotensina 2, serina proteasa transmembrana 2.

### UPDATE ON COVID-19 AND DIGESTIVE SYSTEM

### SUMMARY

From the beginning of the coronavirus (SAR-CoV-2) pandemic in December 2019, the world scientific information has been very dynamic in the clinical presentation, fisiopathology and the treatment of this infection. There are few prospective published studies and many in process. Two receptors the angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) and the transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2), has been determined for the viral entrance and fusion to the gastrointestinal epithelial cells. The gastric pH inhibitory viral role has been emphasized. The alteration of the microbiota (disbiosis) has emerged due to its important effect on the clinical susceptibility and severity progression of the COVID-19 patient, related with the intestine-lung axis, which is the cross talk and exchange of inflammatory mediator between the intestine and the lung, through blood and lymphatic circulation, migrate to the intestine and bind to the ACE2 receptors highly expressed in the enterocytes. The most frequent digestive manifestations are anorexia and taste alterations, diarrhea, nausea, vomiting, hiccup and abdominal pain. Nowadays, new therapeutic strategies are mainly focussed on the immune system stimulation with prebiotics, probiotics and some micronutrients, including vitamins C, D, E, Zinc and Omega 3, among others. It concludes, that the digestive system is the second organ most affected after the respiratory system and the gastrointestinal manifestations are more common in the pediatric age, with more viral fecal excretion, which should be kept in mind for preventive recommendations.

**Key words:** COVID-19, SARS-CoV-2, gut microbiota, gut-lung axis, angiotensin converting enzyme 2, transmembrane serine protease 2.

### INTRODUCCIÓN

La diseminación nacional y global del nuevo coronavirus (SARS-CoV2), responsable del Síndrome Agudo Respiratorio Coronavirus 2, es una enorme amenaza para la salud humana, y a pesar de que es considerado como patógeno respiratorio por su afinidad primaria por el tracto respira-

torio, también el tracto digestivo ha emergido no solamente como sitio de expresión de la enfermedad sino como posible conductor de la severidad y transmisión viral, dado que ambos órganos expresan los mismos receptores que el virus utiliza para entrar a las células epiteliales que son: el receptor de la enzima convertidora - angiotensina 2 (ECA 2) y la serina proteasa transmembrana 2 (TMPRSS2) que facilitan la entrada del virus al tejido (1). Los síntomas respiratorios y fiebre han sido enfatizados, mientras que otros síntomas no clásicos como el digestivo son subestimados. La expansión de la pandemia a nivel mundial ha incrementado nuestro conocimiento, con mayores datos e interés por los síntomas gastrointestinales (GI) que incluyen pérdida del apetito unida a alteraciones del gusto, náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal, alteración de las enzimas hepáticas y otros síntomas poco frecuentes. Es de resaltar que la mayoría de los reportes son retrospectivos, y en ocasiones sin detalles por la variedad de criterios clínicos en diferentes países e instituciones. Además, las manifestaciones GI en niños probablemente tienen un subregistro, por la difícil distinción entre infecciones comunes en la infancia y el Covid-19, estando las pruebas reservadas para

1. Post doctoral fellow in Pediatric Nutrition and Gastroenterology, Texas Children Hospital, Baylor College of Medicine. Fundadora de la Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño. Especialista en Nutrición y Gastroenterología Pediátrica Clínica El Avila. Caracas.
2. Pediatra Puericultor. Especialista en Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Coordinadora de Postgrado. Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño. Caracas.
3. Pediatra Puericultor. Especialista en Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo. Caracas.
4. Pediatra Puericultor. Especialista en Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Jefe Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño. Caracas.

Autor correspondiente:

Dra. Dianora Navarro

Teléfono: +58-4143308946 / Correo: dianora.navarro@gmail.com

la población de más edad por riesgos de severidad (2). A pesar del avance en el tratamiento, hasta el momento actual no hay terapia específica indicada por organizaciones internacionales, ni droga aprobada para este virus; sin embargo, la Administración de Alimentos y Drogas (FDA), solamente aceptó como medida de emergencia el uso de 3 terapias: cloroquina o hidroxiclороquina, remdesivir, y plasma de convalescientes (3). Por lo tanto, esta pandemia, va a ser recordada por la búsqueda desesperada de vacunas, drogas, terapias y últimamente en la búsqueda de nuevas alternativas, las investigaciones están enfocadas en las estrategias de fortalecer la respuesta inmune a través del papel de la microbiota intestinal (MI) y su importancia en el eje intestino-pulmón, unido al uso de inmunomoduladores como dieta balanceada, fibra, grasa poliinsaturada, vitaminas, minerales y probióticos para promover la homeostasis en la respuesta inmunitaria intestinal y pulmonar, con la finalidad de prevenir o disminuir la severidad y duración de los episodios de infección, que sin ser una eficaz promesa en contra del COVID-19, permiten enfrentar mejor la infección (4).

## FISIOPATOLOGÍA DE LA AFECTACIÓN DIGESTIVA Y COVID-19

### A.- Entrada del virus.

Durante la epidemia del SARS-CoV-1 en Hong Kong en el 2002-2003 (5), se documentó la presencia de la replicación viral activa en el intestino delgado y grueso. La entrada del SARS-COVID-19 a las células epiteliales está mediada por la glucoproteína de las espigas (S), que le permite unirse a receptores específicos e invadir las células epiteliales orofaríngeas y el desarrollo del daño pulmonar con hiperinflamación (6,7). La entrada con éxito del SARS-CoV-2 depende de la presencia del receptor celular ECA2, que permite la unión a la proteína viral S1, mientras que la S2 favorece la fusión a la membrana celular para lo cual requiere del receptor TMPRSS2, ambos receptores son indispensable para la entrada del virus a la célula. Una vez en la célula, se sintetizan las proteínas del ARN, para generar nuevos virus que son posteriormente liberados e invaden otras células del órgano afectado (8).

El sistema digestivo es el segundo órgano más afectado después del respiratorio debido al tropismo del coronavirus por el tracto GI, dado por la alta expresión del receptor ECA2 en las glándulas salivales, epiteliales del esófago, estómago, enterocitos, colon y ductos biliares (9). Un hecho resaltante es la mayor expresión de ECA2 en el íleon y colon que en el pulmón, demostrado mediante el microscopio electrónico en muestras de biopsias y autopsia y también por la presencia del ARN viral en las heces de los pacientes infectados por SARS-COV-2, esto sugiere un proceso de replicación activa del virus en el tracto GI que pudiera explicar la diarrea en estos pacientes (10). La vía de entrada del virus al pulmón más documentada es la directa, por inhalación al respirar, toser o es-

cupir. Otra vía de entrada planteada es por la vía sanguínea en sentido bidireccional entre el tracto GI y el pulmón (11,12).

### B.- Papel del pH gástrico y COVID-19.

El pH del ácido gástrico oscila entre 1,5 y 3,5. El virus SARS-CoV-2 es inactivado a pH menor a 3 y mayor 12 (13). La capacidad de inhibición viral a nivel gástrico depende de los cambios en el pH, ocasionados por medicamentos y/o presencia de alimentos que pudieran bloquear la inhibición y permitir el paso del virus hacia el intestino delgado. En adultos mayores, el pH gástrico es más alto que lo normal, ya sea por gastritis atrófica o por frecuente ingesta de antiácido o inhibidores de la bomba de protones (IBP). Una sola dosis de IBP eleva el pH gástrico desde 2 a 6 o más, bloqueando así el mecanismo gástrico de inhibición viral (14). Los niños raramente sufren formas clínicas graves de COVID-19, lo cual está relacionado con factores inmunológicos, la posible diferencia de concentración de receptores ECA2 en sus pulmones, y el mayor grado de acidez gástrica de los niños a excepción de los lactantes. Por otro lado, las personas intubadas en la unidad de cuidados intensivos, generalmente reciben IBP y el pH es de 4 o 5, que va a impedir la inhibición viral a nivel gástrico (13).

### C.- Papel de la microbiota intestinal y COVID-19.

La composición de la microbiota intestinal (MI) depende de varios factores, entre ellos dieta, edad, antibióticos, IBP, infecciones, ambientales y estrés que pueden determinar la abundancia, diversidad y función de la MI para un mantener un equilibrio dinámico que la caracteriza. Cuando hay alteración del equilibrio se le denomina disbiosis. La disbiosis afecta la integridad de la barrera epitelial, con mayor permeabilidad que puede llevar a traslocación de los microorganismos presentes, ya sean bacterias o virus, desde el pulmón al lumen intestinal vía circulación linfática y sistémica (15). Igualmente, si la barrera mucosal inmune intestinal se altera, organismos invasores son capaces de entrar al torrente sanguíneo causar septicemia y en el pulmón ocasionar Síndrome de distress respiratorio (16). Hay reportes de disbiosis microbiana en pacientes con COVID-19, asociadas con mayor susceptibilidad y severidad (17). Los posibles mecanismos de la MI involucrados en la regulación de las respuestas inmunes e inflamatorias del huésped son los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) que incluyen ácido acético, propiónico y butírico, producidos por la MI al fermentar la fibra ingerida, quienes ejercen un importante papel en la regulación de las respuestas inmunes e inflamatorias a nivel intestinal y pulmonar (18,19). El efecto más directo de los AGCC consiste en reducir el pH y aumentar la mucina, como consecuencia reduce el crecimiento y adhesión de microorganismos patógenos, mejoran la integridad mucosal, y estimulan la inmunidad del huésped.

### D.- Papel del Eje Intestino-Pulmón en COVID-19

El eje intestino-pulmón, se refiere al intercambio entre el tejido intestinal y pulmonar mediado por el microbioma y células inmunes. El microbioma pulmonar ha sido previamente descuidado, y se consideraba estéril, pero actualmente se ha comprobado la presencia del microbioma pulmonar, el cual es

más dinámico y transitorio que el GI, debido al movimiento constante bidireccional de aire, moco y se caracteriza por baja densidad y mayor diversidad bacteriana (21). En la enfermedad causada por el SARS-CoV-2 se ha planteado el papel del eje intestino-pulmon, donde una vez el virus unido a los receptores, el sistema inmunitario hiperactivo responde liberando mediadores inflamatorios que causan hiperpermeabilidad pulmonar, de modo que el virus junto con los mediadores inflamatorios a través de la circulación sanguínea, migra al intestino y se une a los receptores ECA2 altamente expresados en los enterocitos. Esto a su vez, aumenta la permeabilidad intestinal que conduce a la fuga y entrada de microbios intestinales y metabolitos a la circulación, pudiendo crear la llamada tormenta inflamatoria con daño multiorgánico, incluyendo al pulmón (12, 18). Además, la evidencia sugiere que el ECA2 tienen efectos antiinflamatorios protectores y la proteína S viral regula negativamente su expresión a través de la mayor liberación de quimiocinas y citosinas inflamatorias, provocando inflamación, permeabilidad vascular y reclutamiento de neutrófilos en el pulmón e intestino (12). También se han descrito cambios en las personas mayores, ya que su microbiota tanto orofaríngea como intestinal es menos diversa con reducción de la abundancia de microorganismos beneficiosos (*Bifidobacterium*) (22), esto ha llevado a prestar mayor atención al papel de factores modificadores de la MI que incluyen prebiótico, probióticos y dieta rica en fibra cuyo objetivo es modular el eje microbiota intestino-pulmón, y reforzar la respuesta inmune con efectos anti-inflamatorios en la infección por COVID-19 (23).

#### **E.- Excreción fecal y papel en transmisión fecal-oral.**

El SARS-CoV-2 puede replicarse activamente en el epitelio intestinal humano, y ser excretado por las heces después de ser negativa en la nasofaringe, pudiendo tener papel en el mecanismo de transmisión fecal-oral (24,25). Por lo tanto, su determinación en las heces debe ser tomada en cuenta para mejorar el diagnóstico y aumentar la identificación de pacientes negativos, pudiendo ser de gran valor en unidades de endoscopías para protección de pacientes y trabajadores de salud (26). Es de hacer notar, que esta vía de transmisión no ha sido tan considerada en los países occidentales. Esta vía de transmisión no ha sido tan considerada en los países occidentales. Un meta-análisis encontró que los síntomas gastrointestinales se notificaron en el 17,6% de los pacientes con COVID-19 y 48,1% de las muestras de heces fueron positivas para el ARN del virus y el 70,3% de esos pacientes dieron positivo para el ARN del virus en las muestras de heces incluso después de la negativización de las muestras respiratorias (24). Siendo de gran preocupación la prolongada excreción viral en las heces inclusive, con reporte de incidencia variable 23-82% y la detección viral en heces hasta más de 5 semanas después de su ausencia en orofaringe (27,28). Un estudio con 52 adultos detectó ARN viral en heces en 38,5% de los pacientes con diarrea en comparación con el 8,7% sin diarrea ( $p=0,02$ ) y la carga viral media fue 5,1 copias log<sub>10</sub>/ ml en

pacientes con diarrea y 3,9 copias log<sub>10</sub>/ ml sin diarrea ( $p=0,06$ ) (24). Estos datos sugieren que el virus puede permanecer durante días con posibilidad de transmisión fecal-oral, aunque necesariamente su determinación en heces no implica su viabilidad por lo que la evidencia directa esta por aclararse (29). Esta incertidumbre si el virus está viable en las heces o si son fragmentos de ARN que se exfolian junto con el epitelio intestinal continua en investigación (2,30). Un estudio en 6 niños y 2 adultos con determinación de SARS-CoV-2 en heces con PRC en tiempo real (RT-PCR) encontró que la excreción viral era más prolongada en niños probablemente por menores practicas de higiene al tocarse frecuentemente con las manos que puedan contener el virus, por diferencias en la expresión del ECA2 en el intestino entre niños y adultos y aspiraciones silentes al toser (31), lo cual puede jugar un papel importante en las medidas de higiene para evitar la transmisión viral y la necesidad de medidas extremas de manipulación y disposición de heces en personas infectadas, y adecuada desinfección de las aguas servidas de un hospital (28) pero aún no hay recomendaciones actuales sobre el hisopado rectal en el tiempo de aislamiento de los pacientes.

### **MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

Los niños cursan con más síntomas GI que los adultos, con reportes de vómito, dolor abdominal y diarrea (32). Existe gran variación en la prevalencia de manifestaciones digestivas en pacientes con COVID-19 porque en su mayoría son retrospectivos, y no fueron interrogados o registrados adecuadamente al inicio de la pandemia. En China la incidencia reportada fue de 11,4% (33). Sin embargo, la Alianza Norteamericana para el estudio de manifestaciones digestivas del COVID-19, reportó una incidencia con un rango muy amplio, siendo de 30-88% para la anorexia, diarrea 2-55%, náusea y vómito 2-12% y dolor abdominal 2-40 % (34).

La anorexia con las alteraciones del gusto (disgeusia) son los síntomas más comunes, pero los menos específicos. Aunque el mecanismo de la falta de apetito no esta clara en COVID-19, se ha relacionado con disfunción del gusto y olfatoria (29). En un estudio multicéntrico europeo de pacientes con COVID-19 encontraron una prevalencia de 68% a 85% para la alteración del gusto y para el olfato 71% (35). Esto es debido a la existencia de receptores ECA2 en el epitelio de las papilas gustativas y glándulas salivales en humanos. La afectación de las glándulas salivales por el SARS-CoV-2, ocasiona disfunción de la glándula salival, tanto en la calidad como la cantidad del flujo salival con la resultante disgeusia (36), acompañada o no con síntomas olfatorios, pudiendo ser el único y primer síntoma de infección por COVID-19, incluso antes de la afectación pulmonar (37). También el virus puede afectar directamente la trayectoria neural periférica del tracto gustativo de dos formas, por daño directo a las células que expresan ECA-2 de papilas gustativas y los quimiorreceptores neurosensoriales o por afectación de los nervios craneales

responsables del gusto (VII, IX, X) (38). Otro mecanismo involucrado en la percepción del gusto es el importante papel del zinc, posiblemente por la quelación del zinc a través de mecanismos inmunológicos y procesos inflamatorios pudiera ocasionar hipozinquemia aguda (39).

La diarrea es otro síntoma importante que oscila entre 11 a 17%, pudiendo ser el síntoma inicial en el 50% de los casos (40). Aparte de su impacto en las condiciones generales del paciente, contribuye a agravar el curso clínico del COVID-19 (41). Reportes sobre COVID-19 en Wuhan han descrito el inicio de la diarrea entre el primer día de la infección hasta ocho días después, con una mediana de  $3,3 \pm 2,5$  días. Con respecto a la frecuencia, se presentan hasta 9 episodios al día con un promedio de  $3,3 \pm 1,6$  veces al día. Se observa en la mayoría de los casos una diarrea acuosa y cuando se han realizado exámenes de heces los resultados son consistentes con un cuadro viral y solo se reportaron alterados en 6,9%, con leucocitos fecales en el 5,2% y sangre oculta positiva en 1,7% (29,41-42).

El sangrado digestivo se ha reportado con muy baja frecuencia. Se realizó endoscopia digestiva a 6 pacientes de una cohorte de 95 pacientes adultos con COVID-19, uno de ellos con hemorragia digestiva con erosiones y úlceras en esófago distal, con detección del SARS-CoV-2 en las lesiones esofágicas, también se encontró el virus en estómago, duodeno y recto. También se pudo detectar en el esófago, estómago, duodeno y recto el ARN del SARS-CoV-2 en otro paciente grave pero sin lesiones en la mucosa y solo en el duodeno del tercer caso no grave, en el resto de los pacientes no pudo detectarse el virus en ninguna muestra GI (43).

En metaanálisis de 60 estudios con 4243 pacientes infectados procedentes la mayoría de China y el resto de Estados Unidos, Reino Unido, Singapur, Vietnam y Corea del Sur, determinaron una prevalencia individual para diferentes síntomas GI, fue 10,2% para náusea y/o vómitos y 9,2% para el dolor abdominal (24). Con respecto al dolor abdominal son variables las descripciones referidas sin detallar la calidad o naturaleza del dolor, puede ser epigastria o molestias abdominales (44).

El hipo ha sido un reciente síntoma descrito como presentación atípica, dos reportes en adultos de 64 y 62 años con hipo persistente de más de 48 horas de evolución que resultaron el reporte de un caso de un paciente masculino que presentó hipo ser COVID-19 positivo y hallazgos de opacidades en vidrio deslustrado en la tomografía computarizada de su tórax. El mecanismo de producción no está claro, en condiciones comunes es multifactorial, debida a causas psicológicas u orgánicas como el reflujo gastroesofágico por distensión gástrica, se piensa que pudiera tratarse de una estimulación central o periférica como un arco reflejo (45,46).

## **PATOLOGÍA CRÓNICA DIGESTIVA Y COVID-19.**

Los estudios en relación al cuidado de los niños con condición GI crónica y COVID-19 durante esta pandemia son limita-

dos; sin embargo, se han publicado algunas recomendaciones.

Enfermedad inflamatoria intestinal (EII): se debe seguir con la medicación y mantener las condiciones higiénicas. La mayoría de las drogas usadas en EII suprimen la inmunidad, pero no aumentan el riesgo de adquirir la infección por COVID-19, en el caso del contagio por SARS-CoV-2 se deben ajustar las dosis de esteroides o suspenderla temporalmente (47). Un estudio en de vigilancia epidemiológica de exclusión de coronavirus en pacientes con EII registro en los Estados Unidos 1572 pacientes, 29% requirió ingreso hospitalario, 5% cuidados en UCI, 4% ventilación mecánica y hubo una mortalidad del 3% (48). Los pacientes que reciben agentes biológicos, deben continuar con la misma dosis para evitar complicaciones y no se recomienda la realización de estudios endoscópicos de rutina (49).

Enfermedad celíaca (EC): el paciente celíaco no es considerado inmunosuprimido, más bien su sistema inmune está sobreactivado en respuesta al Gluten y se defiende bien contra gérmenes en general, incluyendo gripe y coronavirus, cuando están con una dieta libre de gluten, pero se ha reportado mayor riesgo de neumonía bacteriana cuando la enfermedad está activa por ingesta de gluten, ya sea que este diagnosticado en antes del diagnóstico de EC (50). Se recomienda aplicar la vacuna antineumococo en todos los niños celíacos. Otro detalle llamativo es que existe menos severidad en mujeres que hombres (51). La relación mujer/hombre es 4:1 en EC, lo cual se relaciona a la presencia de estrógenos, la causa del efecto estrogénico está dada por la estimulación selectiva de los receptores cannabinoides tipo 2 (CB2), sobre los macrófagos, células Th y células mesenquimales estromales (52). Esta estimulación selectiva pudiera contener el estado inflamatorio de los pacientes. Sin embargo, si tiene condiciones asociadas como lupus, artritis y recibe drogas inmunosupresoras tiene más riesgos (47).

Afectación pancreática: una elevación leve de enzimática pancreática fue notada en 9 de 52 (17%) de pacientes con COVID-19 en Wuhan en China, que pudiera explicarse por muchas razones además de esta infección viral (54). El daño pancreático en COVID-19 no es común y ante la elevación de enzimas tanto amilasa como lipasa es necesario los estudios por imágenes tomografía y resonancia para descartar otras causas y concluir que se trata por el coronavirus (48). A pesar de que no hubo casos de pancreatitis aguda severa, si observaron elevación aguda de la glicemia, potencialmente implicando el alto nivel de la expresión del receptor ECA2 en las células de los islotes pancreáticos (55).

Enfermedad hepática: la lesión hepática asociada a COVID-19 se define como cualquier daño hepático que se produzca durante la progresión de la enfermedad y en el tratamiento de COVID-19 en pacientes con o sin patología hepática preexistente (56). La afectación hepática se manifiesta con elevación transitoria de las aminotransferasas y es muy rara la ocurrencia de falla hepática y colestasis intrahepática, a menos que haya una enfermedad preexistente. Los mecanis-

mos subyacentes de la lesión hepática pudieran estar relacionados con daño inmunomediado, como resultado de la respuesta inflamatoria severa después de la infección por COVID-19; citotoxicidad por infección directa, aunque no se ha demostrado; anoxia, como el sello distintivo de COVID-19 es la insuficiencia respiratoria, ocasionando hepatitis hipóxica por falta de oxígeno o anoxia observada en casos graves y daño hepático inducido por fármacos (DILI) como lopinavir/ritonavir, remdesivir, cloroquina, tocilizumab, uminefovir y medicina tradicional china (57, 58).

Se sabe que los ductos biliares poseen receptores ECA2 pero no hay evidencia de replicación activa del virus en el hepatocito y se presenta ictericia, con elevación de bilirrubinas y leve elevación de las enzimas hepáticas, entre una y dos veces el límite superior normal y ser autolimitados, como respuesta inmune al daño directo del virus pero niveles muy altos se relacionan con formas severas de la infección, con un reporte de un 15-25 % hepatitis inducida por drogas para el tratamiento del COVID-19. En las formas muy severas se acompañan de elevación de transaminasas en un 40-60 % y con elevación de la bilirubina al doble (53). Los niños en China reportaron 22,2% de niveles elevados de transaminasas, siendo el valor más alto registrado: 68 U/L de las aminotransferasas oxalacética y 67 U/L de la pirúvica (59). Con respecto a las características clínicas, se reportó que 2 de 10 recién nacidos de madres con neumonía COVID-19 presentaron pruebas de función hepática anormales (60).

La mayoría de los pacientes usan antipiréticos, que contienen paracetamol conocido como hepatotóxico (61). A esto se suma el uso de drogas antivirales y condiciones previas como hígado graso que unido a la acción viral puede ocasionar esteatohepatitis. Sin embargo, no se menciona en la mayoría de los reportes afecciones preexistentes y falta información sobre su relación con COVID-19 (62). Los pacientes con enfermedad hepática crónica preexistente podrían ser más susceptibles al daño hepático por SARS-CoV-2. Los medicamentos biológicos como el tocilizumab y el baricitinib utilizados para combatir la reacción inmune adversa también pueden causar la reactivación del virus de hepatitis B (VHB), por lo tanto, provocar un eventual deterioro de la función hepática en pacientes portadores VHB. Por otro lado, aún se desconoce si la infección por SARS-CoV-2 exacerba la colestasis en las personas con enfermedades hepáticas colestáticas subyacentes (63). La Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) recomienda que a todos los pacientes hospitalizados, por COVID-19 se les debe monitorear las enzimas hepáticas, especialmente cuando reciben drogas potencialmente hepatotóxicas (44). Los hallazgos histológicos realizados a pacientes demuestran leve inflamación caracterizada por esteatosis microvesicular e inflamación lobar (58). No se recomienda realizar biopsias hepáticas y deben ser diferidas (64).

Otras afecciones GI: la COVID-19 por ser una enfermedad en desarrollo y ha condicionado por las medidas de confinamiento en la población, los reportes sobre afecciones gas-

trointestinales crónicas son limitados. El estreñimiento crónico puede verse agravado debido a la intervención de aislamiento y confinamiento en la prevención de la propagación viral, por la menor actividad física y baja ingesta de fibra. Un estudio italiano que investigó el impacto de COVID-19 en 157 pacientes adultos con enfermedades esoinofílicas gastrointestinales, encontró que el 87,1% padecía de esofagitis eosinofílica y 3,9% enfermedad gástrica eosinofílica, 53,9% pacientes estaban en terapia con inhibidores de la bomba de protones, 21,6% seguían una dieta restrictiva específica, 47,1% tomaban terapia con esteroides tópicos y 2,0% tomaban fármacos biológicos ( Vedolizumab, Omalizumab), todos seguían las recomendaciones de prevención de la infección por SARS-Cov-2, ninguno se infectó para el momento del estudio por lo que no pareciera haber un mayor riesgo o susceptibles a COVID-19 u otras infecciones debido a su condición crónica o terapia. Aunque no existen recomendaciones específicas para estas entidades (65). Colitis hemorrágica y daño epitelial ha sido reportado, pero la relación verdadera no está clara (66).

Se conoce que los trastornos gastrointestinales funcionales comprenden un conjunto de síntomas relacionados con cualquier combinación de alteraciones de la motilidad, hipersensibilidad visceral, alteración de la función inmune y mucosa, microbiota intestinal y / o procesamiento del sistema nervioso central. Estos trastornos por efecto del confinamiento, distanciamiento social, cambio de rutinas y situaciones en el entorno familiar pudieran en niños susceptibles aumentar la sintomatología durante la pandemia o ser disparador para su desarrollo (67), existe escasa literatura al respecto, pero con el tiempo se investigará probablemente su impacto.

## PAPEL DE LOS PROBIÓTICOS EN COVID-19

El importante papel de la microbiota en la modulación del sistema inmune innato y adaptativo ha llevado a múltiples estudios recientes sobre el efecto de los probióticos en la pandemia de COVID-19, con varios proyectos en proceso. En el momento actual, hay varios estudios clínicos en Estados Unidos, el primero se encuentra evaluando el efecto de *L. rhamnosus* GG sobre el microbioma de personas expuestas en su casa que tienen contacto con pacientes COVID positivo; en progreso se encuentra la investigación del *Lactobacillus coryniformis* K8 en la prevención de trabajadores de salud; otro estudio sobre oxígeno-ozono como adyuvante en el tratamiento inicial o precoz de COVID-19, progresión y modulación de la microbiota (Probiozoid) y la bacterioterapia en el tratamiento de COVID-19 (BACT-ovid) (68).

Otro trabajo reciente en Italia, y publicado en julio de 2020, reportó resultados muy prometedores, al documentar la reducción de la progresión clínica a severidad en COVID-19 con el uso de multicepas de probióticos integrados por *Streptococcus thermophilus* DSM 32345, 6 cepas de lactobacilos (*L. acidophilus* DSM 32241, *L. helveticus* DSM 32242,

*L. paracasei* DSM 32243, *L. plantarum* DSM 32244, *L. brevis* DSM 27961) y 2 cepas de bifidobacterias (*B. lactis* DSM 32246, *B. lactis* DSM 32247), Sivomixx® y SivoBiome®. En este estudio incluyeron 70 pacientes adultos hospitalizados por COVID, todos tenían fiebre y afectación torácica a la tomografía, sin oxigenoterapia invasiva. A 42 de ellos se les administraron hidroxicloquininas, antibióticos y tocilizumab y a los otros 28 pacientes el mismo tratamiento más la formulación de probióticos oral multicepas, que contenía 800 billones de microorganismos tres veces al día, para un total de 2,400 billones/día. A las 72 horas, casi todos los pacientes con probióticos mostraron remisión de la diarrea y otros síntomas. El riesgo estimado de desarrollar insuficiencia respiratoria, referencia a UCI y mortalidad fue 8 veces menor en el grupo que recibió bacterioterapia, demostrando el impacto estadísticamente significativo sobre las condiciones clínicas de pacientes con COVID-19 a través de la modulación del eje intestino-pulmón, aunque se deben realizar más estudios confirmatorios (69). El mecanismo exacto de la actividad antiviral de los probióticos no está completamente claro; sin embargo, de acuerdo a Infusino et al. (2020) puede ser resumida como el reforzamiento de la inmunidad innata mucosal, reducción de la permeabilidad intestinal y mejoría de la respuesta de inmunidad adquirida sistémica a través de la regulación de efectos antiinflamatorios (70).

## **PAPEL DE LA NUTRICIÓN Y LA INMUNIDAD EN COVID-19.**

La infección por COVID-19 no afecta generalmente el estado nutricional. En contraste, personas con malnutrición que son inmunodeficientes, pudieran tener mayor riesgo de adquirir la infección y desarrollar formas severas. Hasta el momento, los datos de áreas con alto índice de desnutrición caracterizadas por alta densidad son limitadas, y la infección está más relacionada con las pobres condiciones sanitarias que contribuyen a la extensión de la enfermedad. También, esta pandemia pudiera llevar a obesidad debida al encierro, menor actividad física y mayor ingesta de alimentos (67). Actualmente se recomienda a los pacientes con COVID ingerir dieta balanceada rica en cereales, granos integrales, legumbres y vegetales, ricos en fibra. Esto se corresponde con lo ampliamente demostrado que una menor ingesta de fibra se relaciona con factores proinflamatorios (Proteína C Reactiva, citoquinas IL-6, IL-18 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) y mientras que el aumento de ingesta de fibra tiene acción antiinflamatoria sobre la MI con producción de AGCC y bajos niveles de glicemia y altos niveles de adipocina (71).

## **FACTORES DE LA DIETA, CLAVES PARA FORTALECER EL SISTEMA INMUNE Y MANTENER UN BAJO RIESGO DE INFECCIÓN**

### **Macronutrientes**

Proteínas: ingesta baja de proteínas por debajo del nivel

de 0,8 g/kg peso, propuesto por Recommended Dietary Allowance (RDA) (72). En países con poca disponibilidad de proteínas aumentan el riesgo de infección, por reducción en la producción de inmunoglobulinas y la respuesta alterada del sistema linfóide asociado al intestino (GALT), el cual juega papel en la defensa mucosal contra infecciones (73). Ha sido reconocido el aspecto proinflamatorio de proteínas de origen animal, y el anti inflamatorio de la proteína vegetal (74). El consumo de ciertas proteínas de alto valor biológico tienen valor crucial en la producción de anticuerpos (75). Las proteínas son fuente de aminoácidos ramificados, la glutamina y arginina, que pueden mantener la morfología de las vellosidades, aumentar la producción de las inmunoglobulinas y facilitar la función de la barrera intestinal. La arginina aumenta la respuesta de los linfocitos T y la glutamina es requerida para la expresión de una variedad de genes del sistema inmune y es un sustrato de energía para macrófagos, neutrófilos y linfocitos, necesarios para la identificación de patógenos a través de la proliferación de las células inmunes y reparación de tejidos (76).

**Lípidos:** los ácidos grasos participan en la organización de lípidos celulares e interacciones con receptores nucleares. Por lo tanto, es importante el equilibrio entre omega 6 y 3, porque ejercen un papel fundamental en la homeostasis inmune se recomienda un balance (omega 6/omega 3) de 1:1 hasta 4:1, la suplementación de omega 3 redujo la producción de IL6 proinflamatoria (78). Se recomienda ingesta de alimentos ricos en omega 3 (pescados, linaza, chía, soya, ajonjolí y canola).

**Carbohidratos y fibra dietética:** el alto consumo de carbohidratos procesados (harina blanca, harina refinada y azúcar refinado) ocasiona un alto índice glicémico alto con inducción de hiperglicemia y respuesta aguda de la insulina, por el alto consumo de carbohidratos procesados, lleva a una sobrecarga de la capacidad mitocondrial, aumento de la producción de radicales libres, aumento de citoquinas inflamatorias (TNF-alfa, IL-6) y PCR (79). Una ingesta de alimentos no procesados con índice glicémico bajo como vegetales, frutas, nueces, semillas y granos integrales no desencadenan los efectos inflamatorios. La fibra aumenta los AGCC y la diversidad de la MI, asociados con salud como *Bifidobacterium* spp. y *Lactobacillus* spp., quienes están relacionadas con reducción de inflamación mucosal y patógenos, incluyendo *Clostridium* spp. Una MI saludable es rica en *Bifidobacterium* spp., *Faecalibacterium* spp., *Ruminococcus* spp., y *Prevotella* spp reduce la inflamación sistémica, la PCR y la IL6. La fibra dietética puede influenciar la MI con funciones prebióticas, pero no hay efectos directos en humanos demostrados y no hay trabajos en COVID, debe ser considerado en el futuro.

### **Micronutrientes**

La determinación de micronutrientes abarca vitaminas, minerales y elementos traza, su cuantificación sérica y tisular es variable y no disponible en la gran mayoría. Con pequeñas



excepciones como el hierro, cuyo estado lo refleja la hemoglobina y su medición sérica está disponible. Los micronutrientes en investigación sobre inflamación e infecciones son:

**Vitamina D:** se obtiene del consumo de pescado, huevo, leche fortificada, yogur y champiñones y de los rayos ultravioleta de la luz solar a partir del colesterol. La vitamina D tiene muchos mecanismos mediante los cuales reduce el riesgo de infección microbiana y muerte. Una revisión reciente sobre el papel de la vitamina D en la reducción del riesgo de resfriado común por varios mecanismos: barrera física, inmunidad celular natural e inmunidad adaptativa, ayuda a mantener uniones estrechas, uniones gap y uniones adherentes (81). Aunque no hay datos con el COVID, se extrapolan datos de su relación con infecciones respiratorias previas. Por lo tanto, es razonable suplementar los niños durante el encierro con dosis de mantenimiento de vitamina D. Así como se ha mencionado, la vitamina D también mejora la inmunidad celular, en parte al reducir la tormenta de citocinas inducida por el sistema inmunológico innato, por lo que puede ser de ayuda en las infecciones virales y bacterianas, como se observa en pacientes con COVID-19, promoviendo la reducción de citocinas Th1 proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  y el interferón y aumenta la expresión de citocinas antiinflamatorias por parte de los macrófagos. Por lo que se ha asociado la vitamina D con la reducción del riesgo de influenza, así como la baja incidencia de síndrome de dificultad respiratoria aguda y reducción de la mortalidad de COVID-19 (81,82). Algunos autores señalan que el déficit de vitamina D se debe asociar a los factores de riesgo junto la vejez, etnia, sexo masculino, obesidad, diabetes e hipertensión ya que se ha relacionado con la gravedad de las enfermedades respiratorias infantiles y experimentalmente, la vitamina D aumenta la proporción de la ECA2, lo que aumenta la hidrólisis de la angiotensina II y reduce la respuesta inflamatoria de las citocinas a los patógenos y la lesión pulmonar (83).

Una extensa revisión sobre la vitamina D en enfermedades respiratorias, autoinmune y fibrosis pulmonar, sugiere que la suplementación con vitamina D podría desempeñar un papel en la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad infecciosa del SARS-CoV-2, al modular la respuesta inmunitaria al virus tanto en la población adulta como en la pediátrica. La suplementación recomendada, vitamina D 400 UI / día desde el nacimiento hasta los 12 meses de edad y 600 UI / día después de los 12 meses de edad, para todas las edades, 600 UI / día de 19 a 70 años; 800 UI / día; > 70 años; hasta 1500/2000 UI / día para mantener un nivel de vitamina D en sangre por encima de 30 ng / ml, de suma importancia que los pacientes obesos necesitan mayores dosis (84).

**Vitamina A:** esta presente en lácteos, aceite de pescado, huevos, hígado y fuentes de beta caroteno contenidas en frutas y vegetales/hortalizas de colores amarillo y naranja. Su deficiencia, siendo una de las más frecuentes, se relaciona con aumento de riesgo de infecciones (85). La vitamina A participa en la formación de capas de mucus, tanto en el tracto

respiratorio como el intestinal, requerido para la secreción de mucina que facilita las funciones inmunes, personas con bajos niveles de vitamina A tienen cambios histopatológicos de la lignina del epitelio respiratorio y parénquima, con mayor riesgo de disfunción respiratoria (86), esto es relevante si se considera el pulmón en COVID-19.

**Vitamina E:** su efecto antioxidante lo realiza conjunto con la vitamina C donde el radical tocofeoxil es reducido por ella. Regula la maduración y funciones de las células dendríticas importante para el sistema inmune innato y adaptativo, aumenta la actividad de las células natural killer, su administración refuerza las células B, así como la respuesta de anticuerpos, la producción de IL-2, la proliferación de T-cell y función del sistema inmune (87); más aún la suplementación con vitamina E, en personas mayores con neumonía redujo la rehospitalización en 63% en el lapso de 90 días. Existen pocos datos en pediatría y limitados con respecto a las infecciones en niños, pero se ha reportado que personas sanas que recibieron 200 UI por 4 meses, se redujo la reacción de hipersensibilidad en la piel, la respuesta de anticuerpo a la vacuna de hepatitis B y tétano y seroconversión en hepatitis B, del anti-HBe y una mayor respuesta virológica (88).

**Vitamina C:** esta vitamina desempeña un papel importante en la función inmune, quimiotaxis de leucocitos y como antioxidante en el estrés oxidativo generado en el síndrome de dificultad respiratoria aguda, secundario a virus como la influenza (88), lo que sugiere que su suplementación se hace necesaria en la infección por SARS-CoV-2. Un meta-análisis en 3.155 niños con dosis de 0,5- 2 g / día no se previno la infección respiratoria alta, pero redujo la duración de la infección por 1,6 días (88,89). No obstante, se han publicado varios protocolos de tratamiento con vitamina C, que han demostrado que una dosis alta por vía intravenosa bloquea varios componentes clave de las tormentas de citocinas, con seguridad y diversos grados de eficacia en ensayos clínicos realizados en pacientes con sepsis inducida por bacterias y síndrome de dificultad respiratoria aguda, planteándose que podría emplearse en la disfunción multiorgánica relacionada con COVID-19 (90).

**Vitaminas B:** El déficit de tiamina (B1), afecta el sistema cardiovascular, causa neuroinflamación, aumenta la inflamación y conduce a respuestas de anticuerpos aberrantes. Se ha planteado que en la infección por SARS-CoV-2 la respuesta de anticuerpos puede ser inadecuada y condicionar desarrollo de síntomas graves en caso de deficiencia de tiamina; por otra parte, en la COVID-19 se presenta hipoxemia, que pudiese también ser limitada por los efectos de la tiamina (91).

La riboflavina (B2), demostró que con la luz ultravioleta era eficaz contra el virus MERS-CoV, lo que sugiere que también podría ser útil contra el SARS-CoV-2 y se ha encontrado puede reducir el título infeccioso de SARS-CoV-2 por debajo del límite de detección en sangre humana, en plasma y productos plaquetarios, disminuyendo el riesgo de transmisión de COVID-19 por transfusión o productos sanguíneos para pa-

cientes con COVID-19 críticamente enfermos (92).

La niacina (B3), actúa como un componente básico de NAD y NADP, ambos vitales durante la inflamación sistémica crónica, y el NAD tiene propiedades inmunomoduladoras, conocidas por disminuir las citocinas proinflamatorias, IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ , la evidencia reciente indica que al actuar sobre IL-6 podría ayudar a controlar la tormenta inflamatoria en pacientes con COVID-19 y podría utilizarse como tratamiento complementario (91). A la piridoxina (B6), se le han descrito propiedades antiinflamatorias similares a las de la niacina, se cree que los pacientes con COVID-19 pueden estar deficientes, un buen nivel de esta vitamina es posible que pueda contribuir a amortiguar la tormenta de citocinas y la inflamación que sufren algunos pacientes con COVID-19 (91).

El ácido fólico (B9), se ha observado en estudios recientes que es capaz de inhibir la purina, evitando la unión de la proteína de pico del SARS-CoV-2, evitando la entrada de células y la renovación del virus. Por lo tanto, se sugirió que el ácido fólico podría ser beneficioso para el tratamiento de la enfermedad respiratoria asociada a COVID-19 en las primeras etapas (93). Se recomienda la ingesta de vegetales/hortalizas de hoja verde, leguminosas, frutas, y nueces) y alimentos fortificados para mantener un buen balance.

La cobalamina (B12), actúa como un modulador de la microbiota intestinal y los niveles bajos de B12 elevan el ácido metilmalónico y la homocisteína, lo que resulta en un aumento de la inflamación, especies reactivas de oxígeno y estrés oxidativo. Sin embargo, se ha mencionado que el SARS-CoV-2 podría interferir con el metabolismo de esta vitamina, lo que afectaría la proliferación microbiana intestinal (91). Un estudio clínico realizado en Singapur mostró que los pacientes con COVID-19 que recibieron suplementos de vitamina B 12 (500  $\mu$ g), vitamina D (1000 UI) y magnesio habían reducido la gravedad de los síntomas del COVID-19 y los suplementos redujeron significativamente la necesidad de oxígeno y cuidados intensivos (94).

#### Minerales

El zinc es un potente inmunomodulador tanto en inmunidad innata como humoral con propiedades antivirales directas e indirectas. Se demostró que el zinc puede actuar de manera sinérgica con la administración de terapia antiviral estándar en pacientes con hepatitis C, VIH y SARS-CoV-1. Por lo que su administración durante la pandemia COVID-19 puede tener un beneficio potencial para la profilaxis y el tratamiento. Se plantea que el Zn puede proteger o estabilizar la membrana celular, lo que podría contribuir al bloqueo de la entrada del virus en la célula, inhibir la replicación viral, lo cual se ha demostrado en una variedad de especies virales, incluidos varios nidovirus, a los que pertenece el SARS-CoV-2 (95).

#### CONCLUSIONES.

El sistema digestivo es el segundo más afectado después del respiratorio en COVID-19 y los síntomas GI parecen ser

más frecuentes en niños que en adultos, con alta excreción fecal del virus, el hisopado rectal debería ser considerado para el diagnóstico y tomado en cuenta para las medidas de aislamiento junto con el hisopado nasofaríngeo.

El conocimiento sobre la regulación de la MI en la respuesta inflamatoria del huésped en el eje intestino-pulmón, a través de los metabolitos microbianos y el sistema inmune mucosal representan una oportunidad de nuevas estrategias de tratamiento, ya que la disfunción de la MI es un factor de riesgo para complicaciones y severidad.

Actualmente no hay vacunas y la prevención se basa en medidas de aislamiento e higiénicas, por ello la evidencia actual apunta al empleo de medidas de prevención que refuerzen el sistema inmune como nutrición adecuada, prebióticos y probióticos para modulación de la microbiota intestinal.

Se recomienda la investigación de síntomas gastrointestinales en pacientes con sospecha de COVID-19, la realización de pruebas de función hepática y la vigilancia del paciente en fase de recuperación dado que no se conoce aun las consecuencias de la excreción fecal prolongada del virus.

#### REFERENCIAS

1. Matthal J, Shanmugam N, Sobhan P. Coronavirus Disease (COVID-19) and the gastrointestinal system in children Indian Pediatr. 2020; 57 (6): 533–535. Doi: 10.1007/s13312-020-1851-5
2. Malfertheiner P, Bornschein J, Ricciardiello L. COVID-19: Don't Neglect the Gastrointestinal Tract Dig Dis .2020; 38: 259–260. Doi: 10.1159/000508289
3. FDA. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). US Food and Drug Administration. Disponible en: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/counterterrorism-and-emerging-threats/coronavirus-disease-2019-covid-19>.
4. Antunes A, Vinderola G, Xavier-Santos D, Sivieri K. Potential contribution of beneficial microbes to face the COVID-19 pandemic. Food Res Int.2020; 136: 109577. Disponible 109577. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109577>
5. Leung WK, To KF, Chan P, Chan H, Wu A, Lee N, et al. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. Gastroenterology. 2003;125(4), 1011–1017. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(03\)01215-0](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(03)01215-0).
6. Bosch BJ, van der Zee R, de Haan CAM, Rottier PJM. The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: Structural and functional characterization of the fusion core complex. J Virol. 2003;77(16): 8801–8811. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/jvi.77.16.8801-8811.2003>
7. Rivellese F, Prediletto E. ACE2 at the centre of COVID-19 from pauci-symptomatic infections to severe pneumonia. Autoimmun Rev. 2020; 19; (6): 102536. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102536. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102536>.
8. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Herrler T, Erichsen S.. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell. 2020; 181(2): 271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
9. Chai X, Hu L, Zhang Y, HanW, Lu Z, Ke A, et al. Specific

- ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-ncov infection. *bioRxiv* 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.02.03.931766>
10. Zhang H, Kang Z, Gong H, Xu D, Wang J, Li Z, et al. Digestive system is a potential route of COVID-19: an analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process. *Gut*.2020;69:1010-1018. doi:10.1136/gutjnl-2020-320953
  11. Zhang Y, Geng X, Tan Y, Li Q, Xu C, Xu J, et al. New understanding of the damage of SARS-CoV-2 infection outside the respiratory system. *Biomed Pharmacol*. 2020;127: 110195 Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110195>
  12. Ahlawat S, Asha A, Sharma KK. Immunological coordination between gut and lungs in SARS-CoV-2 infection. *Virus Res*. 2020;286:198103. Doi: 10.1016/j.virusres.2020.198103
  13. Price E. Could the severity of COVID-19 be increased by low gastric acidity. *Critical Care*. 2020;24:456. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03182-0>.
  14. Freedberg DE, Lebowl B, Abrams JA. The impact of proton pump inhibitors on the human gastrointestinal microbiome. *Clin Lab Med*. 2014;34(4):771–785. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cll.2014.08.008>.
  15. Aktas B, Aslim B. Gut-lung axis and dysbiosis in COVID-19. *Turk J Biol*.2020;44: 265-272. Doi:10.3906/biy-2005-102 <http://journals.tubitak.gov.tr/biology>.
  16. Dickson RP, Singer BH, Newstead MW, Falkowski NR, Erb-Downward JR, Standiford TJ, et al. Enrichment of the lung microbiome with gut bacteria in sepsis and the acute respiratory distress syndrome. *Nat Microbiol*. 2016; 1:16113. doi: 10.1038/nmicrobiol.2016.113
  17. Xu K, Cai H, Shen Y, Ni Q, Chen Y, Hu S, et al. Management of corona virus disease-19 (COVID-19): the Zhejiang experience. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2020;49 (1):147-157. Doi: 10.3785 / j. issn.1008-9292.2020.02.02.
  18. Budden KF, Gellatly SL, Wood DL, Cooper MA, Morrison M, Hugenholtz P, et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. *Nat Rev Microbiol*.2017;15, 55-63. Doi: 10.1038/nrmicro.2016.142.
  19. Goncalves P, Araujo JR, Di Santo JP. A cross-talk between microbiota-derived short-chain fatty acids and the host mucosal immune system regulates intestinal homeostasis and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*.2018;24, 558–572. doi: 10.1093/ibd/izx029
  20. Jung TH, Park JH, Jeon WM, Han K S. Butyrate modulates bacterial adherence on LS174T human colorectal cells by stimulating mucin secretion and MAPK signaling pathway. *Nutr Res Pract*. 2015; 9:343-349. doi: 10.4162/nrp.2015.9.4.343).
  21. Huffnagle GB, Dickson RP, Lukacs NW. The respiratory tract microbiome and lung inflammation: a two-way street. *Mucosal Immunol*. 2017;10(2):299–306.
  22. Nagpal R, Mainali R, Ahmadi S, Wang S, Singh R, Kavanagh K, et al. Gut microbiome and aging: physiological and mechanistic insights. *Nutr Healthy Aging*. 2018; 4, 267–285. doi: 10.3233/NHA-170030.
  23. Conte L, Toraldo DM. Targeting the gut–lung microbiota axis by means of a high-fibre diet and probiotics may have anti-inflammatory effects in COVID-19 infection. *Ther Adv Respir Dis*. 2020; 14:1-5 /DOI/10.1177 /1753466620937170.
  24. Cheung KS, Hung I, Chan P, Pulmón KC, Tso E, Liu R. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Faecal Samples from a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis *Gastroenterology* .2020; 159 (1): 81-95.
  25. Xu Y, Li X, Zhu B, Liang H, Fang C, Gong Y, et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med*. 2020; 26(4):502-505.
  26. Oliva S, Cucchiara, Locatelli F. Children and Fecal SARS-CoV-2 shedding: Just the tip of the Iceberg of Italian COVID-19 outbreak? *Dig Liver Dis*. 2020; 5:55. Doi: 10.1016 / j.dld. 2020.06.039
  27. Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(9):843–851.
  28. Wu Y, Guo C, Tang L. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol* .2020; 5: 434–435.
  29. Su S, Shen J, Zhu L, Qiu Y, He J-S, Tan J-H, et al. Involvement of digestive system in COVID-19: manifestations, pathology, management and challenges. *Ther Adv Gastroenterol*. 2020; 13: 1–12. DOI: 10.1177/1756284820934626.
  30. Dona D, Minotti C, Costenaro P, Da Dalt L, Giaquinto C. Faecal-oral transmission of sars-cov-2 in children is it time to change our approach ? *Pediatr Infect Dis J*. 2020; 39 (7):133-e134. Doi: 10.1097 / INF.0000000000002704
  31. Ma X, Su L, Zhang Y, Zhang X, Gai Z, Zhang Z. Do children need a longer time to shed SARSCoV-2 in stool than adults? *J Microbiol Immunol Infect*. 2020; 3, 373e376 Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.010>
  32. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19 an overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2020; 39 (5): 355-368. Doi: 10.1097 / INF.0000000000002660.
  33. Jin X, Lian JS, Hu JH, Gao J, Zheng L, Zhang YM, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*. 2020; 69 (6): 1002-1009. Doi: 10.1136 / gutjnl-2020-320926.
  34. Aroniadis O, DiMaio C, Dixon R, Elmunzer J, Kolb J, Mendelsohn R, et al. Current Knowledge and Research Priorities in the Digestive Manifestations of COVID-19. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020; 18 (8): 1682-1684. doi: 10.1016 / j.cgh.2020.04.039.
  35. Lechien J, Chiesa-Estomba C, De Siati D, Horoi M, Le Bon S, Rodríguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of coronavirus diseases (COVID-19): a multi-center European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020; 6: 1–11. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>,
  36. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, Li T. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCov on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*. 2019; 12:8. 24. doi: 10.1038/s41368-020-0074.
  37. Lozada-Nur Chainani-Wu N, Fortuna G, Sroussi H. Dysgeusia in COVID-19: Possible Mechanisms and Implications 2020 Published by Elsevier Inc. 2212-4403-<http://doi.org/10.1016/j.oooo.2020.06.016>.
  38. Finsterer J, Stollberger C. Causes of hypogeusia/hyposmia in SARS\_CoV2 infected patients. *J Med Virol*. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmv.25903>.
  39. Clark HL, Jhingran A, Sun Y, Vareechon C, Carrion S, Skaar E. Zinc and manganese chelation by neutrophil S100 A8/A9 (calprotectin) limits extracellular aspergillus fumigatus hyphal growth and corneal infection. *J Immunol*. 2016; 196(1): 336–344. doi: 10.4049/jimmunol.1502037
  40. D’Amico F, Baumgart DC, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Diarrhea During COVID-19 Infection. Pathogenesis, Epidemiology, Prevention, Manage. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(1):1663-1672. Disponible en: Clin

- Gastroenterol Hepatol. 2020 julio; 18 (8): 1663–1672. Doi: 10.1016 / j.cgh.2020.04.001. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.001>
41. Wei XS, Wang X, Niu YR, Ye LL, Peng WB, Wang ZH, et al. Diarrhea is associated with prolonged symptoms and viral carriage in COVID-19. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020; 18: 1753–1759. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.039>
  42. Fang D, Ma JD, Guan JL. Manifestations of digestive system in hospitalized patients with novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a single-center, descriptive study. *Chin J Dig.* 2020;40(03): 151–156. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2020.0005
  43. Lin L, Jiang X, Zhang Z, Huang S, Zhang Z, Fang Z, et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut.* 2020; 69: 997–1001. doi: 10.1136 / gutjnl-2020-321013.
  44. Sultan S, Altayar O, Siddique S, Davitkov P, Feuerstein J, Lim J, et al. AGA Institute Rapid Review of the Gastrointestinal and Liver Manifestations of COVID-19, Meta-Analysis of International Data and Recommendations for the Consultative Management of Patients with COVID-19. *Gastroenterology.* 2020; 159:320–334. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.001>
  45. Prince G, Sergel M. Persistent hiccups as an atypical presenting complaint of Covid-19. *Am J Emerg Med.* 2020; 38 (7): 1546.e5–1546.e6. doi: 10.1016 / j.ajem.2020.04.045
  46. Zahram M. Persisten hiccups as atypical presentation of Covid-19. *Reseach Square.* Disponible en: <https://doi.org/1021203/rs.3.rs-34617/v1>.
  47. Spencer EA, Ayers T, Sauer C, Zitomersky N, de Zoeten E. NASPGHAN-IBD Committee, COVID-19 general information. NASPGHAN. 2020. Disponible en: <https://naspghan.org/wp-content/uploads/2020/04/NASPGHAN-COVID19-and-IBD-Final-V3.pdf>.
  48. Niriella MA, De Silva AP, Liyanage KI, Sarinc SK, Silva HJ. COVID-19 and gastroenterology: clinical insights and recommendations for gastroenterology care providers. *Scand J Gastroenterol.* 2020;55: 8. DOI:10.1080/00365521.2020.1789896. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/00365521.2020.1789896><https://doi.org/10.1080/00365521.2020.1789896>
  49. Chiu PWY, Ng SC, Inoue H, Reddy DN, Ling Hu E, Cho JY, Ho LK, et al. Practice of endoscopy during COV- ID-19 pandemic: position statements of the Asian Pacific Society for Digestive Endoscopy (APSD- COVID statements). *Gut.* 2020 Jun;69(6):991-996. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321185
  50. Canova C, Ludvigston J, Baldo V, Barbiellini C, Zanier L, Zingone F. Risk of bacterial pneumonia in a pneumococcal infection in young with celiac disease-A population-based study. *Dis Liver Dis.* 2019;51(8):1101-1105. doi: 10.1016/j.dld.2019.02.010.
  51. Conti P, Younes A. Coronavirus COV-19/SARS-CoV-2 affects women less than men: Clinical response to viral infection. *J Biol. Regul.* 2020; 34:339-343. doi: 10.23812 / Editorial-Conti-3.
  52. Seeland U, Coluzzi F, Simmaco M, Mura C, Bourne P, Heiland M. Evidence for treatment with estradiol for women with SARS-CoV-2 infection. *medRxiv preprint.* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.21.20179671>
  53. Siniscalchi M, Zingone F, Savarino EV, D' Odorico A, Ciaccia C. COVID-19 pandemic perception in adults with celiac disease: an impulse to implement the use of telemedicine. *Dig Liver Dis.* 2020 May 16 doi: 10.1016/j.dld.2020.05.014 [Epub ahead of print]
  54. Wang F, Wang H, Fan J, Zhang Y, Wang H, Zhao Q. Pancreatic Injury Patterns in Patients with Coronavirus Disease 19 Pneumonia. *Gastroenterology.* 2020 Jul; 159(1): 367–370. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.055
  55. Aroniadis O, DiMaio C, Dixon RE, Elmunzer JB, Kolb JM, Mendelsohn R, et al. Current Knowledge and Research Priorities in the Digestive Manifestations of COVID-19 Olga C. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18:1682–1684. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.039>
  56. Sun J, Aghemo A, Forner A, Valenti L. COVID-19 and liver disease. *Liver Internat.* 2020;40:1278-1281. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/liv.14470>
  57. Li J, Fan JG. Characteristics and Mechanism of Liver Injury in 2019 Coronavirus Disease. *J Clin Transl Hepatol.* 2020; 8(1): 13–17. doi: 10.14218/JCTH.2020.00019
  58. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420-422. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
  59. Wang D, Ju L, Xie F, Lu Y, Li FY, Huang H, et al. Clinical analysis of 31 cases of 2019 novel coronavirus infection in children from six provinces (autonomous region) of northern China. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2020; 58(4):269-274. doi: 10.3760/cma.j.cn112140-20200225-00138
  60. Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang W, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr.* 2020; 9:51-60.
  61. Sun C, Fan JG. Characteristics and Mechanism of Liver Injury in 2019 Coronavirus Disease. *J Clin Transl Hepatol.* 2020; 8(1): 13–17. doi: 10.14218/JCTH.2020.00019.
  62. Strnad P, Tacke F, Koch A, Trautwein C. Liver guardian modifier and target of sepsis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14: 55-66.doi:10.1038/nrgastro.2016.168.
  63. Zhang C, Shi I, Wang F-S. Liver injury in COVID-19: Management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(5):428-430. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1. Disponible en: <https://www.thelancet.com/gastrohepS246812532030057-1>.
  64. Boettler T, Newsome PN, Mondelli MU, Maticic M, Cordero E, Cornberg M, et al. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESC- MID position paper. *JHEP.* 2020;2(3):100113. Disponible en: doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100113>
  65. Savarino EV, Iovino P, Santonicola A, Ghisa M, Laserra G, Barberio B, et al. Clinical and psychological impact of COVID-19 infection in adult patients with eosinophilic gastrointestinal disorders during the SARS-CoV-2 outbreak. *J Clin Med.* 2020; 9 (6): 2011. doi: 10.3390 / jcm9062011
  66. Carvalho A, Alqusairi R, Adams A, Paul M, Kothari N, Peters S, et al. SARS-CoV-2 Gastrointestinal Infection Causing Hemorrhagic Colitis: Implications for Detection and Transmission of COVID-19 Disease. *Am J Gastroenterol.* 2020: 10.14309/ajg.0000000000000667.
  67. Altamimi E. Effect of Covid-19 pandemic and lockdown in children with gastrointestinal disorders. *Gastroenterol Res* 2020; 13(3): 125-128. Doi: 10.14740 / gr1290
  68. U.S. National Library of Medicine, Clinical Trial gov Identifier NCT04399252, NCT04366180, NCT04366089, NCT04368351, 2020. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>.
  69. D’Ettorre G, Ceccarelli G, Marazzat M, Campagna G, Pinacchio C, Allesandri F, et al. Challenges in the Management of SARS-CoV2 Infection: The Role of Oral Bacteriotherapy as Complementary Therapeutic Strategy to Avoid the Progression of COVID-19. *Frontiers Med.* 2020;7: 389.

- Disponible en: <https://www.frontiersin.org>
70. Infusino F, Marazzato M, Mancone M, Fedele F, Mastroianni CM, Severino P, et al. Diet supplementation, probiotics, and nutraceuticals in SARS- CoV-2 infection: A scoping review. *Nutrients*. 2020; 12(6): 1718. doi: 10.3390/nu12061718. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu12061718>
  71. Goletzke J, Buyken AE, Joslowski G, Bolzenius K, Remer T, Carstensen M, et al. Increased intake of carbohydrates from sources with a higher glycemic index and lower consumption of whole grains during puberty are prospectively associated with higher IL-6 concentrations in younger adulthood among healthy individuals. *J Nutr*.2014; 144: 1586–1593. Disponible en: <https://doi.org/10.3945/jn.114.193391>.
  72. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids; The National Academies Press: Washington, DC, USA, 2005. Disponible en: [https://www.nal.usda.gov/sites/default/files/fnic\\_uploads/energy\\_full\\_report.pdf](https://www.nal.usda.gov/sites/default/files/fnic_uploads/energy_full_report.pdf)
  73. Amaral JF, Foschetti DA, Assis FA, Menezes JS, Vaz NM, Faria AM. Immunoglobulinproduction is impaired in protein-deprived mice and can be restored by dietary protein supplementation. *Braz J Med Biol Res*. 2006, 39, 1581–1586.
  74. Hruby A, Jacques PF. Dietary Protein and Changes in Biomarkers of Inflammation and Oxidative Stress in the Framingham Heart Study Offspring Cohort. *Curr Dev Nutr*. 2019; 3 (5): nzz019. doi: 10.1093/cdn/nzz019.
  75. Li P, YinYL, Li D, Kim SW, Wu G. Aminoacids and immune function. *Br J Nutr*.2007;98:237–252.
  76. Cruzat V, Macedo Rogero M, Noel Keane K, Curi R, Newsholme P. Glutamine: Metabolism and Immune Function, Supplementation and Clinical Translation. *Nutrients*. 2018; 10(11):1564. doi: 10.3390 / nu10111564.
  77. Harbige LS. Fatty acids, the immune response, and autoimmunity: A question of n-6 essentiality and the balance between n-6 and n-3. *Lipids*.2003; 38: 323–341.
  78. Cho WJ, Lee DK, Lee SY, Sohn SH, Park HL, Park YW, et al. Diet-induced obesity reduces the production of influenza vaccine-induced antibodies via impaired macrophage function. *Acta Virol*. 2016; 60:298–306.
  79. Bullo M, Casas R, Portillo MP, Basora J, Estruch R, Garcia-Arellano A, et al. Dietary glycemic index/load and peripheral adipokines and inflammatory markers in elderly subjects at high cardiovascular risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013; 23:443-450.
  80. Vanden Munckhof ICL, Kurilshikov A, TerHorst R, Riksen NP, Joosten H, Zhernakova A, et al. Role of gut microbiota in chronic low-grade inflammation as potential driver for atherosclerotic cardiovascular disease: A systematic review of human studies. *Obes Rev*. 2018; 19:1719–1734.
  81. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, Bhattoa HP. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients*.2020;12: 988.
  82. Daneshkhah A, Agrawal V, Eshein A, Subramanian H, Roy H, Backman V. The Possible Role of Vitamin D in Suppressing Cytokine Storm and Associated Mortality in COVID-19 Patients. *medRxiv preprint* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20058578.t>
  83. Rhodes JM, Subramanian S, Laird E, Griffin G, Kenny RA. Perspective: Vitamin D deficiency and COVID-19 severity – plausibly linked by latitude, ethnicity, impacts on cytokines, ACE2 and thrombosis. *JIM*. 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/joim.13149>
  84. Panfili FM, Roversi M, D'Argenio P, Rossi P, Cappa M, Fintini D. Possible role of vitamin D in Covid-19 infection in pediatric population. *J Endocrinol Invest* . 2020: 1–9. doi: 10.1007 / s40618-020-01327-0 [preprint].
  85. Huang Z, Liu Y, Qi G, Brand D, Zheng SG. Role of Vitamin A in the Immune System. *J. Clin. Med*. 2018; 7(9): 258. Doi: 10.3390 / jcm7090258
  86. Timoneda, J, Rodríguez-Fernández L, Zaragoza R, Marín M,P, Cabezuolo MT, Torres L, et al. Vitamin A Deficiency and the Lung. *Nutrients*.2018;10 (9):1132. doi: 10.3390/nu10091132
  87. Lee GY, Han SN. The Role of Vitamin E in Immunity. *Nutrients*. 2018 Nov; 10(11): 1614. doi: 10.3390/nu10111614.
  88. Jayawardena R, Sooriyaarachchi P, Chourdakis M, Jeewandara Ch, Ranasinghe P. Enhancing immunity in viral infections, with special emphasis on COVID-19: A review. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14 (4): 367–382. Doi: 10.1016 / j.dsx.2020.04.015
  89. Vorilhon P, Arpajou B, Vaillant Roussel H, Merlin E, Pereira B, Cabailot A. Efficacy of vitamin C for the prevention and treatment of upper respiratory tract infection. A meta-analysis in children. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019; 75:303–311. doi: 10.1007/s00228-018-2601-2607.
  90. Liu F, Zhu Y, Zhang J, Li Y. Intravenous high-dose vitamin C for the treatment of severe COVID-19: study protocol for a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2020;10: e039519. doi:10.1136/bmjopen-2020-039519. Disponible en: <http://orcid.org/0000-0002-0849-5648Zhiyong Peng>.
  91. Shakoor H, Feehan J, Mikkelsen K, Dhaheri A, Ali H, Platat C, et al Be well: A potential role for vitamin B in COVID-19. *Maturitas*. 2020. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.08.007 [Epub ahead of print].
  92. Ragan I, Hartson L., Pidcoke H., Bowen R., Goodrich R. Pathogen reduction of SARS-CoV-2 virus in plasma and whole blood using riboflavin and UV light. *Plos One*. 2020;15(5):231-32. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233947>
  93. Sheybani Z, Dokoohaki MH, Negahdaripour M, Dehdashti M, Zolghadr H, Moghadami M, et al. The Role of Folic Acid in the Management of Respiratory Disease Caused by COVID-19. *ChemRxiv* .2020. Disponible en: Doi.org/10.26434/chemrxiv.12034980.v1
  94. Tan CW, Ho LP, Kalimuddin S, Cherng BPZ, Teh YE, Thien SY, et al. A cohort study to evaluate the effect of combination vitamin D, magnesium and vitamin B12 (DMB) on progression to severe outcome in older COVID-19 patients. *medRxiv*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.01.20112334> preprint.
  95. Kumar A, Kubota Y, Chernov M, Kasuya H. Potential role of zinc supplementation in prophylaxis and treatment of COVID-19. *Med Hypotheses*. 2020 144: 109848. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109848

## COVID-19 Y RIÑÓN

Belén Arteaga (1), Elsa Lara (2), Ricnia Vizcaíno (3), Maria Colina (4)

### RESUMEN

El riñón ha sido señalado dentro de los órganos afectados por el COVID-19, tanto en los reportes de los pacientes en China con un rango entre 0.5 – 29% de los casos, como en los Estados Unidos con un rango de 28-46%. La manifestación clínica más frecuentes es: oliguria, con retención de azoados, lo que orienta a injuria renal aguda, acompañada de proteinuria en el 40-50% de los pacientes y hematuria en un 11%, además de nefromegalia. La presencia de Fallo Renal Agudo está asociada a un peor pronóstico y mayor mortalidad. El proceso fisiopatológico de lesión renal podría ser multicausal, sin embargo la mediación inmunológica y lesión hipóxico-isquémica son hasta el momento las más documentadas, puesto que incluso en las biopsias renales post mortem y en pacientes con enfermedad activa estando en terapia intensiva, no se ha podido documentar la presencia de virus, solo la proteína de la nucleocápside viral (3). Es de hacer notar que no hay reportes de lesión renal, sin compromiso de la función respiratoria previamente. La inmunosupresión crónica no aumenta el riesgo de COVID-19 en niños y adultos jóvenes, se puede usar el tratamiento inmunosupresor para disminuir la respuesta inmune del huésped, con la consiguiente atenuación de la reacción hiperinflamatoria. Sugerimos no alterar la terapia inmunosupresora en niños con síndrome nefrótico, incluso si se expone a un contacto cercano con personas que tienen COVID-19.

**PALABRAS CLAVE:** Fallo renal, agudo, inmunosupresión, síndrome nefrótico.

### COVID-19 AND KIDNEY

**SUMMARY** The kidney has been reported within the organs affected by COVID-19, both in patient reports in China with a range between 0.5 – 29% of cases, and in the United States with a range of 28-46%. The most common clinical manifestation is: oliguria, with azoads of retention, which targets acute renal injury, accompanied by proteinuria in 40-50% of patients and hematuria by 11%, in addition to nefromegaly. The presence of Acute Renal Failure is associated with worse prognosis and higher mortality. The physiological process of renal injury could be multi-causal, however immune mediation and hypoxic-ischemic injury are so far the most documented, since even in post-mortem renal biopsies and in patients with active disease in therapy, the presence of viruses, only viral nucleocapsid protein (3) has not been documented. It should be noted that there are no reports of kidney injury, without prior involvement of function. Chronic mediatio-n does not increase the risk of COVID-19 in children and young adults, immunosuppressive treatment may be used to decrease the host's immune response, with consequent notification of hyper-inflammatory reaction. We suggest that immunosuppressive therapy not be altered in children with nephrotic syndrome, even if exposed to close contact with people who have COVID-19.

**KEY WORDS:** Kidney failure, acute, immunosuppression, nephrotic syndrome.

### INTRODUCCION

En los niños, las manifestaciones renales asociadas con la enfermedad de COVID-19 no se notifican ampliamente. El nuevo coronavirus o COVID-19 se divulga por estar asociado con patologías renales, incluyendo necrosis tubular aguda, microangiopatía trombótica, y glomerulopatía, se puede asociar con el síndrome nefrótico de nueva aparición en niños, de igual manera puede ser considerado como una complicación.(1-4)

Aunque la morbilidad causada por COVID-19 es menos

grave en los niños, pueden presentar enfermedades relacionadas con una respuesta inmunitaria anormal a la infección por COVID-19.

Hay informes de trastornos inflamatorios pediátricos multisistémicos similares a la enfermedad de Kawasaki en niños con infección por COVID-19. El síndrome nefrótico infantil es una de las enfermedades renales pediátricas mediadas pediátricas más comunes. El síndrome nefrótico de nueva aparición se ha notificado previamente con otros brotes virales, como el H1N1 (5).

COVID-19 la infección puede estar asociada con el síndrome nefrótico de nueva aparición en niños. Aunque la presentación clínica del síndrome nefrótico de nueva aparición asociada con la infección por COVID-19 no es significativamente diferente del síndrome nefrótico asociado con otras infecciones virales, se necesitan más estudios de caso para confirmar este hallazgo. El síndrome nefrótico de nueva aparición relacionado con COVID-19 puede responder bien al tratamiento de la prednisona de dosis estándar, pero se necesitan más estudios para evaluar los beneficios y los riesgos del tratamiento con esteroides en esta condición (5).

Al parecer uno de los órganos que más se están viendo afectados por el Covid-19 son los riñones, ya que los pa-

- (1) Pediatra, Nefrólogo Pediatra, Jefe de Servicio Nefrología Hospital de Niños JM de los Ríos, Caracas
- (2) Pediatra, Nefrólogo Pediatra, Jefe de Servicio Nefrología Pediátrica Hospital Dr. Jorge Lizarraga, Valencia
- (3) Pediatra, Nefrólogo Pediatra, Jefe de la Unidad de Nefrología Pediátrica Complejo Hospitalario Dr. Luis Razetti, Barcelona
- (4) Médico Nefrólogo Pediatra. Docente Agregado del Programa de Medicina en la Universidad Nacional Experimental “Francisco de Miranda”. Adjunto de Pediatría Hospital Naval TN “Pedro Manuel Chirinos”. Estado Falcón.

Autor correspondiente:  
Dra. Ricnia Vizcaíno  
Teléfono: (58) 414-8079702 / Correo: ricnefro@gmail.com

cientes que se diagnostican con el virus padecen de un importante deterioro de la función renal, hasta el punto de causar un fracaso renal agudo, supone para los nefrólogos del mundo un nuevo reto en cuanto al abordaje y tratamiento de los pacientes con Covid-19 y con deterioro de su función renal, así como los principales aspectos de la fisiopatología del daño renal y vascular en las personas con el nuevo virus.(2-5)

A medida que los casos han ido aumentando en el mundo se ha podido establecer que la afectación renal de la Covid-19 no es nula como se pensaba, sino que los pacientes que la contraen tiene una lesión renal que además empeora el pronóstico de una enfermedad de estos órganos más adelante.

No obstante, pese al descubrimiento los nefrólogos destacan que aun faltas incógnitas por resolverse, como por ejemplo, qué impacto hay en la función renal a mediano plazo, con qué frecuencia aparecen las alteraciones y cuáles pacientes están predisuestos a un peor pronóstico y bajo que condiciones.

Para dar respuesta a estas preguntas es preciso tener más información que permita realizar una adecuada planificación y asignación de recursos en caso de que los contagios aumenten (escenario más probable), ya que será necesario también contar con equipos para dializar a los pacientes en UCI que así lo requieran.

Así mismo, la Sociedad Española de Nefrología informó que los pacientes que ya tienen un daño renal o tienen predisposición al daño renal tienen una afectación por el nuevo virus más grave.

Hasta el momento, se han observado tres mecanismos principales de fracaso renal agudo en estos pacientes con Covid-19, como son una infección directa de las células del riñón, ya que las células tubulares y podocitos tienen el receptor ACE2 que reconoce el virus y hace que queden expuestas al contagio de la enfermedad, o la hiperinflamación que se produce en estos pacientes, la llamada tormenta de citoquinas, que puede causar daño renal y que está muy ligada al daño vascular, en concreto al endotelio y a la trombosis. Adicionalmente, expertos señalan que el virus produce hipotensión y falta de oxígeno lo que tendría una repercusión directa y grave en los riñones.

### **Fisiopatología**

Para que se desencadene la afectación renal en los pacientes con SARS-CoV2 se amerita una exagerada respuesta por la activación de macrófagos, monocitos y neutrófilos, que ocasiona un incremento de la interleucina 6 (IL6) y proteína "C" reactiva, conjuntamente con una disminución del número total de linfocitos. Al unísono hay la activación de los linfocitos "helper": Th1 y Th17 por linfocinas y los linfocitos B producen anticuerpos circulantes específicos para neutralizar la infección. Entre el 7mo-9no día desde el inicio de los síntomas, se han documentado altos niveles de células T ayudadoras (Th), asesinas naturales (Nk) y células "B". El hallazgo de linfopenia asociado al descenso de CD3+,

CD4+, CD8+ y linfocitos T totales, está asociado a un mayor riesgo de mortalidad. (2,3)

También se documenta la aparición de la primera línea de defensa con producción de Inmunoglobulina M desde el día 7mo desde inicio de los síntomas y la Inmunoglobulina G mas tardíamente incluso hasta el día 20 (4). La evolución a Síndrome de distrés respiratorio agudo, estaría asociada a una sobre estimulación de proteínas proinflamatorias llamadas citoquinas y quemocinas, de las que cabe resaltar: Linfocinas, Interleucinas: IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-7, IL8 e IL-10, monoquinas, interferones, CXC quemoquina ligando 10 (CXCL10) y CC quemoquina ligando 2 (CCL2), otros activadores proinflamatorios como: Factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), G-CSF, IP-10, MCP-1 y MIP-1 $\alpha$  y los interferones  $\alpha$  (producidos por las células infectadas) y los gamma ( $\gamma$ ) producidos por las células de defensa, también han sido documentados en los pacientes COVID 19 positivos (2). Esa masiva liberación de agentes pro inflamatorios es la llamada "tormenta de citoquinas" que finalmente por la falta de regulación, conlleva a mayor riesgo de mortalidad del paciente, siendo el fracaso renal agudo, uno de los componentes mas frecuentes del fallo multiorgánico. (2-5) (Figuras 1 y 2)

Otras lesiones graves fueron documentadas por biopsias, tipo necrosis tubular aguda severa y glomerulopatías que varían desde lesiones de cambios mínimos, membranosa, anti membrana basal, hasta variedades colapsantes, cada una con grado variable de infiltración de linfocitos y macrófagos, agregación de eritrocitos peritubulares y trombos de fibrina, además de daño al endotelio, depósitos de hemosiderina (2). La presencia del complejo de ataque a la membrana tubular por complemento C5b-9 fue documentada con frecuencia, lo que orienta a activación de complemento mediado inmunológicamente. Los marcadores de presencia de probable lesión fueron elevación de: Cuentas blancas totales, al igual que la Proteína C reactiva, Dímero D, Ferritina e Interleucina 6 con incremento de la proteinuria de un 40% respecto a ingreso del paciente y se demostró un patrón predominantemente tubular por la presencia de  $\alpha$ -1 microglobulina (4,5).

La falla multiorgánica o multisistémica generalmente ha sido observada en pacientes que inicialmente presentaron síndrome de distrés respiratorio agudo y fallo renal en la segunda semana desde el inicio de los síntomas, caracterizada por fallo cardíaco asociado a arritmias, coagulación intravascular diseminada y fallo hepático con necrosis.

Sin embargo, debe señalarse que la evolución en niños ha sido favorable y estos hallazgos fisiopatológicos son derivados de pacientes adultos.

Por otra parte, al unirse al epitelio de las células renales, ocasiona un desequilibrio homeostático que altera la función endocrina de los riñones que producen eritropoyetina y vitamina D. Una vez que el virus entra en el epitelio de las células renales, los riñones pueden convertirse en reservorios del virus y la orina se vuelve un agente infeccioso.(6,7)



Fig.1. Mecanismos fisiopatológicos de lesión renal por COVID-19. Colina.M.Vizcaino.R

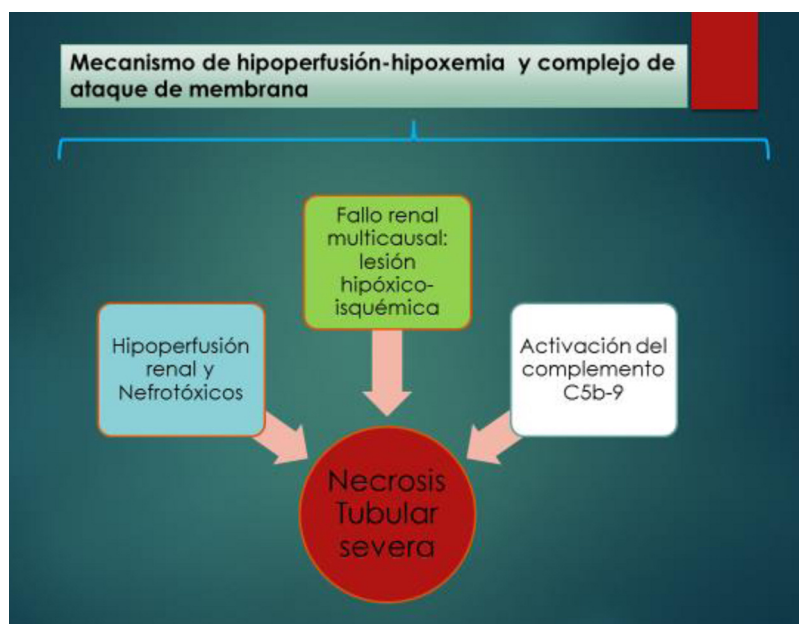


Fig.2.Fisiopatología de la Necrosis Tubular Aguda. Colina M,Vizcaino R

**CONSIDERACIONES INMUNOLOGICAS**

La inmunidad celular es clave para determinar el curso y resultado de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19); sin embargo esta se encuentra comprometida en pacientes inmunosuprimidos y abarcan receptores de trasplantes y pacientes con enfermedades glomerulares. Por otra parte La linfopenia se relaciona con la gravedad en los pacientes COVID -19 ( 8-9 ).Los agentes inmunosupresores utilizados en el tratamiento de enfermedades glomerulares y en receptores de trasplantes de riñón; pueden

potencialmente causar linfopenia y / o alterar la función de los linfocitos. Por lo cual la mayoría de las sociedades de nefrología han emitido recomendaciones para reducir la inmunosupresión a niveles que sean considerados seguros; aunque reconocen que el riesgo de infecciones es latente y el control de enfermedades puede ser complicado incluso en circunstancias "normales".(8,9)

**Receptores de trasplante de riñón**

Los receptores de aloinjertos de riñón requieren mantener de por vida la inmunosupresión. En ellos la monitorización de fármacos terapéuticos es el estándar de atención para equilibrar la eficacia y la seguridad de estos; con la finalidad de prevenir rechazo; lo que aumentaría moderadamente el riesgo de infecciones. En relación a pacientes trasplantados con SARS-COV-19 positivo; es lógico suponer que reducir la inmunosupresión de mantenimiento podría ser clave; lo que aún sigue sin aclararse es el grado de reducción de inmunosupresores necesario para permitir la contención del SARS-COV-2. En relación con los ICN (anticalcineurínicos), se compromete la respuesta adaptativa de las células T en un mayor grado que la inmunidad innata y, por tanto, resulta en mayor riesgo de propagación e invasión viral incontrolada. Derivados no inmunosupresores de ciclosporina disminuyen la expresión de la proteína N de humanos, Coronavirus229E; esta proteína multifuncional es necesaria para la replicación viral. Según estos datos in vitro, se podría especular que podría usarse ciclosporina como el anticalcineurínico preferido durante la pandemia de COVID-19. La inmunosupresión de mantenimiento y el inicio de antivírico inmunomodulador e inmunosupresor en las terapias difieren sustancialmente entre los casos. Basado en la experiencia reportada y buena clínica práctica extrapolada de otros devastadores cursos de infecciones virales sistémicas, receptores de trasplante de riñón con COVID-19 leve deben continuar recibiendo su tratamiento con ICN y glucocorticoides, pero las drogas antiproliferativas deben suspenderse .(10,11)

**Lineamientos en pacientes con Síndrome Nefrótico e infección Covid-19**

En la literatura se encuentran pocos estudios de investigación y algunas presentaciones de casos donde se presenta la evolución o aparición de Síndrome Nefrótico relacionado con COVID-19, se describe un trabajo prospectivo de una cohorte de 159 pacientes pediátricos



(127 niños menores de 18 años y 32 adultos jóvenes de 19 a 28 años) con inmunosupresión crónica debido a síndrome nefrótico multiresistente en terapia con anticuerpos anti-CD20. Estos pacientes habían sido incluidos en un ensayo controlado aleatorizado de un solo centro que comparaba el perfil de seguridad / eficacia de dos anticuerpos que reducen las células B, rituximab y ofatumumab (NCT02394119) (12). Se obtuvo el consentimiento informado por escrito para el uso de registros médicos en el momento de la inscripción.

Todos los pacientes vivían en Italia, en zonas de alta incidencia de SARS-CoV-2. Del 24 de febrero al 7 de abril, 2020, fueron entrevistados semanalmente durante 7 semanas para evaluar su estado de salud y el estado de salud de los convivientes. Los pacientes también fueron entrevistados a las 8 semanas de seguimiento. Cabe destacar que los sujetos que estaban asintomáticos pueden haberse perdido.

En el momento de la entrevista inicial, 54 (34%) pacientes estaban en inmunosupresión crónica con esteroides, inhibidores de calcineurina y / o micofenolato de mofetilo. Todos los pacientes habían recibido depleción de células B terapia en un tiempo medio de 18 meses desde la última infusión. De los pacientes, 74 (46%) tenían IgG circulante por debajo del rango normal. De los pacientes restantes, 19 (22%) recibió anti-CD20 no más de 12 meses antes y 20 (23%) estaban en inmunosupresión crónica. Un total de 32 (20%) pacientes tenían proteinuria y dos estaban en tratamiento con inhibidores del sistema renina-angiotensinaldosterona. Ninguno de los 159 pacientes informó síntomas clínicos de COVID-19. Detectamos seis sujetos cuyos convivientes, con síntomas de COVID-19, dieron positivo para SARS-CoV-2 por hisopo nasofaríngeo. Cuatro convivientes permanecieron en el misma casa, pero aislada en una sola habitación hasta un negativo. Se obtuvo una prueba de hisopo. Los dos restantes fueron hospitalizados y luego murieron debido a complicaciones pulmonares del COVID-19. Cuatro de los seis pacientes de la cohorte de alto riesgo presentó niveles reducidos de IgG sérica y circulante Células B CD191. A pesar del estrecho contacto, ninguno de los seis los sujetos informaron algún síntoma, ni durante ni al final del período de incubación de 14 días. (12)

Estos pacientes no fueron evaluados para el SARS-CoV-2 porque no desarrollaron algún síntoma. Un paciente con un positivo cohabitante fue probado debido a la hospitalización por el manejo de la recaída del síndrome nefrótico y la prueba fue negativa para el SARS-CoV-2. Los dos pacientes con los cohabitantes que murieron de COVID-19 fueron evaluados posteriormente para anticuerpos anti-SARS-CoV-2 4 y 6 semanas después de la exposición, respectivamente, pero tanto los anticuerpos IgM como los IgG fueron negativos..(12)

Este informe documenta que la inmunosupresión crónica no aumenta el riesgo de COVID-19 en niños y adultos jóvenes en áreas donde el SARS-CoV-2. Por tanto, se puede sugerir el tratamiento inmunosupresor para disminuir la respuesta inmune del huésped, con la consiguiente atenuación de la reacción hiperinflamatoria.

Sugerimos no alterar la terapia inmunosupresora en niños con síndrome nefrótico, incluso si se expone a un contacto cercano con personas que tienen COVID-19. Las anomalías de las células B juegan un papel fundamental en la patogenia de varios trastornos inmunitarios. En las últimas 2 décadas, el anticuerpo quimérico anti-CD20 Rituximab surgió como una terapia valiosa para mejorar de manera segura la historia natural de varias enfermedades renales y sistémicas autoinmunes, que incluyen reincidencia múltiple o síndrome nefrótico corticodependiente, además, la evidencia reciente apoya el uso:

Ofatumumab anticuerpo antiCD20 completamente humanizado como una alternativa válida para Rituximab. A pesar del perfil relativamente seguro, La administración de Rituximab y Ofatumumab generalmente se correlaciona con problemas de seguridad, lo que requiere una cuidadosa evaluación y vigilancia intensiva en detección temprana de eventos de infecciones graves.(12,13)

También se encontró que las terapias que reducen las células B son seguras en este gran cohorte de pacientes jóvenes con síndrome nefrótico, que podría representar una observación importante no sólo para pacientes afectados por síndrome nefrótico y enfermedad autoinmune e inflamatoria crónica, pero también para individuos con trastornos hematológicos.

El daño renal que causa el COVID-19 es de graves consecuencias y hay más preguntas que repuestas.

En los casos de Síndrome Nefrótico en debut asociado a COVID-19, está indicado el uso de esteroides tipo Prednisona a las dosis habituales.(60 mg/m<sup>2</sup>/día),sin observar complicaciones por su uso. (13,14).

Una recomendación importante es que la población con enfermedades renales o en hemodiálisis debe seguir estrictamente las recomendaciones de la OMS para el cuidado personal y el distanciamiento social. Los estudios de investigación están empezando y se ha abierto un nuevo capítulo en la medicina científica. La revisión de los casos apenas empieza. Hay muchos para estudiar, analizar y sacar conclusiones definitivas, lo cual toma tiempo porque los investigadores deben defender la integridad científica y las observaciones preliminares pueden dar falsos positivos y no revelar correlaciones verdaderas; además, se corre el riesgo de reaccionar impulsivamente afirmando algo que no es. La misma situación ocurre con los fármacos que se están usando empíricamente y no será hasta que concluyan los estudios clínicos cuando se obtenga una respuesta definitiva. Hasta la fecha, no hay vacuna contra el COVID-19 y esto es un proceso que requiere estudios clínicos para demostrar la efectividad y la seguridad de quienes la reciben.

## LINEAMIENTOS EN INJURIA RENAL AGUDA (IRA)

Es conocido que la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2) humana se expresa altamente en múltiples órganos, incluido el riñón. Aunque la infección por COVID-19 se

manifiesta principalmente como enfermedad respiratoria aguda, también se ha detectado en muestras de orina. En el riñón, la ACE-2 humana se expresa específicamente en túbulos en lugar de glomérulos, lo que sugiere una lesión tubular como la principal consecuencia de la infección por COVID-19 en el riñón. (1,2)

La literatura reporta una incidencia de Insuficiencia Renal Aguda (IRA) en pacientes con infección por COVID-19 del 6,7 %, con una mortalidad del 91 %. El 63 % de los contagiados reportados con afectación renal presentaron proteinuria en fases muy iniciales. El 19 % y el 27 % de los pacientes tenían un nivel elevado de creatinina plasmática y nitrógeno ureico respectivamente. La tomografía computarizada mostró anomalías radiográficas de los riñones en el 100 % de los infectados con inflamación y edema. Estos resultados apuntan a la idea de que el daño renal es común en los pacientes con COVID-19 y puede ser una de las principales causas de gravedad de la enfermedad, que contribuye al fallo multiorgánico y muerte.(15)

Por consiguiente, la monitorización de la función renal es muy importante, como lo es también el inicio de tratamiento continuo y precoz del fallo renal con terapias continuas. Igualmente es vital tener en cuenta que la presencia de enfermedad renal previa a la infección, representa un mayor riesgo de deterioro del paciente y del ingreso del mismo a la unidad de cuidado intensivos

El hecho de que la insuficiencia en pacientes con COVID-19 sea causada por efecto citopático inducido por coronavirus o por la respuesta inflamatoria sistémica inducida, es algo aún por determinar. Se ha encontrado que los podocitos y las células del túbulo proximal eran células huésped potenciales para el SARS-CoV-2, lo que apoya la insuficiencia renal causada por el virus, pero, aunque sea esta una posibilidad, no se ha verificado aún in vivo(15,16)

Se define la afectación renal por tres posibles mecanismos: 1) tormenta citoquímica con liberación de IL-6 entre otras, que conduce a inflamación intrarrenal, aumento de la permeabilidad vascular, disminución del volumen y cardiomiopatía, lo que puede llevar al síndrome cardiorrenal tipo 1. 2) tiene que ver con la interconexión de diferentes órganos como pulmón, corazón y riñón y 3) los efectos sistémicos asociados a exceso de líquidos, rhabdomiólisis, la acidosis metabólica, la hipercalcemia e infecciones secundarias y sepsis. No obstante, los datos sobre IRA en pacientes con COVID-19 y el alcance total de las manifestaciones clínicas con enfermedad renal y pronósticos en pacientes con la infección, aún son en gran medida desconocidos. La comunidad científica debe estar atenta ante cualquier signo de infección renal relacionado con el contagio por SARS-CoV-2. (1,215,16)

### **Recomendaciones**

#### **> Comunicarse con los pacientes**

- Comuníquese de manera efectiva con los pacientes, sus familias y cuidadores, ayudar a aliviar cualquier ansiedad que puedan tener sobre Covid-19.

#### **> Minimizando el riesgo para pacientes y trabajadores de la salud**

- Todos los trabajadores de la salud que participan en la recepción, evaluación y atención de pacientes que confirmados o sospechosos de Covid-19 deben seguir las pautas para la prevención y el control de infecciones.
- Si se diagnostica Covid-19 en un paciente no aislado inicialmente, siga las indicaciones sobre el manejo de trabajadores de la salud y pacientes expuestos en entornos hospitalarios.

#### **> Planificación del tratamiento y la atención**

- Discuta los riesgos, los beneficios y los resultados probables de las opciones de tratamiento con pacientes con Covid-19, sus familias y/o cuidadores. Esto los ayudará a tomar decisiones informadas sobre sus objetivos y deseos de tratamiento, incluidos los planes de intensificación del tratamiento cuando corresponda.
- Averigüe si los pacientes tienen planes de atención anticipada o decisiones anticipadas para rechazar el tratamiento, incluidas las decisiones de "no realizar reanimación cardiopulmonar", y téngalos en cuenta al planificar la atención.
- Monitorear a los pacientes para el desarrollo o la progresión de la enfermedad renal crónica (ERC) después de la IRA.

#### **> Evaluación de IRA en pacientes con sospecha o confirmación de Covid-19 (17,18)**

- Tenga en cuenta que, en pacientes con Covid-19, la IRA:
  - Puede ser común, pero la prevalencia es incierta y depende del entorno clínico; un informe de pacientes en UCI informó que el 31% de los pacientes con respirador y el 4% sin respirador necesitaron terapia de reemplazo renal para la IRA.
  - Se asocia con un mayor riesgo de muerte.
  - Puede desarrollarse en cualquier momento, antes o durante el ingreso al hospital.
  - Las causas pueden incluir depleción del volumen (hipovolemia), cambios hemodinámicos, infección viral que conduce directamente a lesión tubular renal, procesos vasculares trombóticos, patología glomerular o rhabdomiólisis.
  - Puede estar asociado con hematuria, proteinuria y niveles anormales de electrolitos en suero (aumento y disminución de sodio y potasio).
- Tenga en cuenta que en pacientes con Covid-19
  - Mantener el estado óptimo de fluidos (euvolemia) es fundamental para reducir la incidencia de IRA, pero esto puede ser difícil de lograr.
  - Los tratamientos que se utilizan para controlar el Covid-19 pueden aumentar el riesgo de IRA, por ejemplo, diuréticos (si han causado la hipovolemia).
  - La fiebre y el aumento de la frecuencia respiratoria aumentan las pérdidas insensibles de líquido.
  - La deshidratación (que a menudo necesita corrección

con fluidos intravenosos) es común al ingreso al hospital y también puede desarrollarse más tarde.

- El riesgo de coagulopatía aumenta.
- Al ingreso o traslado al hospital, evalúe la función renal en todos los pacientes.

#### Registrar

- Historial médico y comorbilidades, incluidos factores que aumentan aún más el riesgo de IRA (como ERC, insuficiencia cardíaca, enfermedad hepática, diabetes, antecedentes de IRA).
- Estado de los fluidos mediante examen clínico (por ejemplo, perfusión periférica, llenado capilar, pulso, presión arterial, hipotensión postural, presión venosa yugular o edema pulmonar o periférico).
- Estado de los fluidos por balance de fluidos (ingesta de líquido, producción de orina y peso),
- Hemograma completo.
- Urea sérica, creatinina y electrolitos (sodio, potasio, bicarbonato).
- Revise el uso de medicamentos que pueden causar o empeorar la IRA y suspenderlos a menos que sea esencial.
- Continúe evaluando la función renal. Registre y controle diariamente el estado de los fluidos mediante examen clínico y balance de fluidos. Mida la urea sérica, la creatinina y los electrolitos (sodio, potasio, bicarbonato) al menos cada 48 horas o con mayor frecuencia si está clínicamente indicado (por ejemplo, en aquellos con mayor riesgo de IRA, en aquellos que han sufrido IRA y aquellos con anomalías electrolíticas).
- Use escalas para identificar pacientes con sepsis cuando ésta se sospeche o ante el deterioro del estado clínico (por ejemplo, NEWS2).

#### > **Detectando IRA en pacientes con sospecha o confirmación de Covid-19 (17,18)**

- Detecte IRA con cualquiera de los siguientes criterios:
  - Aumento de  $\geq 50\%$  en la creatinina sérica, conocida o presuntamente ocurrida en los últimos siete días.
  - Caída en la producción de orina a  $\leq 0.5$  ml/kg/hora por más de seis horas.
- Haga un análisis de orina en busca de sangre, proteínas y glucosa para ayudar a identificar la causa de la IRA. Registre los resultados y tome medidas si son anormales (incluida la derivación si es necesario). Realizar estudios de imágenes si se sospecha obstrucción del tracto urinario.

#### Manejo del estado de fluidos en pacientes con sospecha o confirmación de Covid-19

- Apunte a lograr y mantener el estado óptimo de los fluidos (euvolemia) en todos los pacientes.
- Si hay una disminución de volumen (hipovolemia) y no se puede reponer por vía oral o enteral, administre líquidos intravenosos a los pacientes como parte de un protocolo para restaurar y mantener el estado óptimo de los fluidos (euvolemia).

- Asegúrese de que los pacientes tengan un plan de manejo de fluidos intravenosos que se revise diariamente.
- Basar la elección de líquidos en resultados de bioquímica y estado de fluidos.
- No ofrezca rutinariamente diuréticos de asa para tratar la IRA, pero considérelos para tratar la sobrecarga de fluidos.

#### Manejo de la hipercalemia en pacientes con sospecha o confirmación de Covid-19

- Tenga en cuenta el riesgo de hipercalemia y gestione de acuerdo con los protocolos locales.
- El patiomer y el ciclosilicato de zirconio y sodio se pueden usar junto con la atención estándar para el tratamiento de emergencia de la hipercalemia aguda potencialmente mortal (estos agentes han sido aprobados por NICE para esta indicación).

#### > Derivación de pacientes con sospecha o confirmación de Covid-19

- Remita a los pacientes con IRA para obtener asesoramiento especializado si:
  - Existe incertidumbre diagnóstica sobre la causa de la IRA, que pueda necesitar más pruebas o imágenes.
  - Tienen resultados de análisis de orina anormales, que pueden ser un signo de daño renal inducido por Covid-19 u otra enfermedad renal intrínseca.
  - Las necesidades de manejo de fluidos son complejas.
  - La IRA está empeorando a pesar del tratamiento inicial o no se ha resuelto después de 48 horas.
  - El paciente tiene indicaciones para la terapia de reemplazo renal, particularmente si no orina, como:
    - hipercalemia potencialmente mortal
    - sobrecarga de fluidos refractaria
    - acidosis metabólica severa

## CONCLUSIONES

- La insuficiencia renal aguda (IRA) puede ser común en pacientes con Covid-19 y se asocia con un mayor riesgo de muerte.
- La IRA asociada con Covid-19 puede ser causada por la depleción de volumen, falla multiorgánica, infección viral que conduce directamente a lesión tubular renal, procesos vasculares trombóticos, glomerulonefritis o rhabdomiólisis.
- Mantener el estado óptimo de fluidos (euvolemia) es fundamental para reducir la incidencia de IRA.
- Las evaluaciones periódicas del estado de los fluidos y los planes de manejo de fluidos son necesarios, y en aquellos que necesitan fluidos intravenosos, la elección del fluido de reemplazo debe basarse en la bioquímica y el estado de los fluidos de los pacientes.
- Un mayor riesgo de coagulopatía puede causar problemas con la coagulación del circuito extracorpóreo durante la terapia de reemplazo renal.

- Los trasplantados y en hemodiálisis deben extremar las precauciones
- los enfermos renales son un grupo de riesgo que los hace más susceptibles a evolucionar mal en caso de coger la infección con este coronavirus. Tienen el mismo riesgo de coger la infección por el COVID-19 que el resto de la población, pero la evolución es peor”
- las unidades de diálisis deben considerarse espacios muy relevantes desde el punto de vista epidemiológico al ser lugares con un alto riesgo de infección y de propagación del virus.
- Los pacientes con Síndrome Nefrótico en debut pueden recibir corticoesteroides.
- En los pacientes con Síndrome Nefrótico Corticodependiente o Corticoresistente que reciben Inmunosupresores, se mantiene la dosis en un 50% y no se modifica el corticoesteroide.

#### Áreas de incertidumbre

La información sobre la afectación renal en Covid-19 es extremadamente limitada en varias áreas y se requiere evidencia adicional. Algunas de las preguntas más apremiantes incluyen:

1. ¿Cuál es la incidencia de IRA en pacientes hospitalizados con Covid-19, tanto dentro como fuera de la UCI?
2. ¿Cuáles, si las hay, son las características clínicas, de laboratorio y urinarias típicas que caracterizan la IRA en el contexto de Covid-19?
3. ¿Cuáles son los diferentes patrones histológicos de afectación renal en Covid-19 y cómo se relacionan con la presentación clínica?
4. ¿Cuáles son los efectos a largo plazo de Covid-19 sobre la función renal, incluida la proporción de sobrevivientes que requieren terapia de reemplazo renal continua como resultado de la enfermedad renal en etapa terminal?

#### REFERENCIAS

1. Rudrapal M, Khairnar SJ, Borse LB, Jadhav AG. Coronavirus Disease-2019 (COVID-19): An Updated Review. July 2020 <https://doi.org/10.1055/a-1217-2397>. Drug Res. © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart • New York. ISSN 2194-9379.
2. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review. JAMA. doi:10.1001/jama.july.2020.12839.
3. Satoru K. Kidney Biopsy Findings in Patients with COVID-19. Rapid Communication. www.jasn.org.JASN31:2020.doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.202006082>
4. Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. Kidney Int 2020; 98:219–27. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.003.
5. Rabb H. Kidney diseases in the time of COVID-19: major challenges to patient care. The Journal of Clinical Investigation. Disponible en: <https://doi.org/10.1172/JCI138871> .[Citado 15/8/2020]
6. Larsen CP, Bourne TD, Wilson JD, Saqqa O, Sharshir MA. Collapsing Glomerulopathy in a Patient With COVID-19. KidneyIntRep 2020;5(6):935-939. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.04.002>. [Citado 15/8/2020]
7. Guo Y, Cao Q, Hong Z. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. Military Med Res 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>. [Citado 15/8/2020]
8. Gupta R, Misra A. Contentious issues and evolving concepts in the clinical presentation and management of patients with COVID-19 infection with reference to use of therapeutic and other drugs used in co-morbid diseases. Diabetes & Metabolic Syndrome, 14(3), 251-254. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102586/>..[Citado 15/8/2020]
9. Mehta P, McAuley D F, Brown M, Sanchez E, Tattersall R, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. The Lancet 2020; 395: 1033-1034. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0). [Citado 15/8/2020]
10. The Medical Letter on Drugs and Therapeutics. Some Drugs for COVID-19. Disponible en: <https://secure.medicalletter.org/>. [Citado 15/8/2020]
11. Kronbichler A, Gauckler P, Windpessl M. COVID-19: implications for immunosuppression in kidney disease and transplantation. Nat Rev Nephrol 2020;16, 365–367 .Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0305-6>. [Citado 15/8/2020]
12. Angeletti A, Drovandi S, Sanguineri F. COVID-19 in Children with Nephrotic Syndrome on Anti-CD20 Chronic Immunosuppression. Clin J Am Soc Nephrol 2020; 15(10):1494-1495. doi: 10.2215/CJN.06400420. Epub 2020 Jul 10 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32718953/>. [Citado 15/8/2020]
13. Siddharth A, Shah Helen P, Carter New-Onset Nephrotic Syndrome in a Child Associated With COVID-19 Infection. Front. Pediatr 2020; Disponible en; <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00471>. [Citado 15/8/2020]
14. Alvarado A, Franceschi G, Resplandor E, Sumba J, Orta N. COVID-19 associated with onset nephrotic syndrome in a pediatric patient: coincidence or related conditions? <https://doi.org/10.1016/j.pediatr.2020.07.013> Pediatr Nephrol 2020; 27 : 1–3
15. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. Acta Paediatr 2020; 109:1088–95. doi:10.1111/apa.15270
16. Husain-Syed F, Wilhelm J, Kassoumeh S, Birk H. Acute kidney injury and urinary biomarkers in hospitalized patients with coronavirus disease 2019. Nephrol Dial Transplant 2020; 1–4 doi: 10.1093/ndt/gfaa162.
17. Batlle D, Soler MJ, Sparks M, Hiremath S, South M, Welling P, Swaminathan S. COVID-19 and ACE2 in Cardiovascular, Lung, and Kidney Working Group JASN 2020; 31 (7) 13801383; doi:<https://doi.org/10.1681/ASN.2020040419>
18. Ng JH, Hirsch JS, Wanchoo R, Sachdeva M, Sakhiya V. COVID-19 Research Consortium and the Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium, Outcomes of patients with end-stage kidney disease hospitalized with COVID-19. Kidney International 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003>

## TRATAMIENTO HEMATOLÓGICO PARA PACIENTES PEDIÁTRICOS CON COVID-19

Marisol Zavahra (1), Glannibe Henríquez (1), Ludeimar Sánchez (1).

### RESUMEN

La afectación hematológica en relación a las alteraciones de laboratorio y a la inmunotrombosis por el virus SARS-CoV-2 está muy bien documentada; diferentes protocolos de anticoagulación se han publicado en el manejo del paciente adulto, sin embargo, son escasos los estudios para definir un tratamiento hematológico en niños. Si bien está justificado el uso de heparina de bajo peso molecular y aspirina en el Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico (SIM-P), toda terapia anticoagulante, antiagregante o antifibrinolítica debe ser instaurada tomando en cuenta las condiciones clínicas y los factores de riesgo para trombosis y hemorragias, por lo que se mencionan en esta investigación sus indicaciones formales con base en una revisión de literatura internacional creando pautas de anticoagulación con dosis ajustadas a edad y peso. En cuanto al uso de hemoderivados en los pacientes con COVID-19 la indicación no es diferente a la que se realiza en otros pacientes con desarrollo de CID y aun no hay publicaciones del uso de plasma convalescente en la población pediátrica.

**Palabras claves:** anticoagulantes, antiagregantes, fibrinolíticos, pediatría, COVID19

### HEMATOLOGICAL TREATMENT FOR PEDIATRIC PATIENTS WITH COVID-19

#### ABSTRACT

The hematological involvement in relation to laboratory abnormalities and immunothrombosis due to the SARS-CoV-2 virus is very well documented; Different anticoagulation protocols have been published in the management of the adult patient, however, there are few studies to define a hematological treatment in children. Although the use of low molecular weight heparin and aspirin in Pediatric Multisystemic Inflammatory Syndrome (SIM-P) is justified, all anticoagulant, antiplatelet or antifibrinolytic therapy should be instituted taking into account the clinical conditions and risk factors for thrombosis and hemorrhages, which is why their formal indications are mentioned in this research based on a review of international literature creating anticoagulation guidelines with doses adjusted to age and weight. Regarding the use of blood products in patients with COVID-19, the indication is no different from that used in other patients with the development of DIC, and there are still no publications on the use of convalescent plasma in the pediatric population.

**Key words:** anticoagulants, antiagregants, fibrinolytics, pediatrics, COVID19

### INTRODUCCIÓN

La infección por el virus SARS-CoV-2 ha demostrado tener afectación hematológica con alteraciones paraclínicas que son de importancia en la evolución y pronóstico del paciente infectado; está bien documentado el papel de la inmunotrombosis en esta entidad y las medidas de tratamiento basadas en controlar la inflamación y prevenir o tratar los eventos tromboembólicos que esta condiciona. (1-6)

Las diferentes asociaciones internacionales como la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH), Organización Mundial de la Salud (OMS), Sociedad Americana de Hematología (ASH), Sociedad Francesa de Hematología (SFH), Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH), Grupo Latinoamericano de Trombosis y Hemostasia (GLATH) entre otras, basadas en la práctica clínica y en la experiencia obtenida en adultos enfermos con COVID-19 publican protocolos de anticoagulación donde hasta la fecha de esta publicación aún siguen encontrándose interrogantes en el manejo del paciente adulto. En niños se

describe muy bien el manejo infeccioso de la patología mas no se han publicado lineamientos del manejo de la anticoagulación, quizás porque es muy bajo el porcentaje de pacientes pediátricos que se complica o evoluciona a severidad. Se comienza a hablar del uso de heparina o aspirina en el Síndrome Inflamatorio Multisistémico (SIM-P) por su repercusión en el área cardiaca y por la hiperproducción de citoquinas inflamatorias que la misma produce y que implica la activación sistémica de la coagulación por eventos fisiopatológicos muy bien documentados en la literatura. Tablas 1 y 2. (7-19)

Existe poca experiencia internacional y con diferentes opiniones donde se siga una conducta protocolizada en relación a cuando iniciar, en quien y duración de los anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios en niños con COVID-19. Por tal motivo y en vista del aumento de pacientes pediátricos infectados por esta emergente enfermedad y con la finalidad de crear criterios uniformes, se decide basado en la determinación de factores de riesgo y el manejo de la trombosis en pediatría y tomando en cuenta algunos aspectos de la experiencia en adultos la formulación de este protocolo con herramientas para el manejo hematológico del paciente pediátrico hospitalizado con COVID-19. (20-23)

### RECOMENDACIONES

**1) Laboratorios:** a todo paciente pediátrico que ingresa con sospecha de COVID-19, contacto epidemiológico

(1) Hematólogo Pediatra, Servicio de Hematología Hospital de Niños JM de los Ríos. Caracas.

Autor Corresponsal  
Dra. Marisol Zavahra.  
Teléfono: (58) 414-3236033/ Correo: marisolzavahra@yahoo.com

**Tabla 1: Criterios diagnósticos de Síndrome Inflamatorio Multisistémico.**

OMS	Centers for Disease Control and Prevention
Edad 0-19 años con fiebre > 3 días	Edad <21 años
+ 2 de los siguientes:	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Exantema o conjuntivitis no purulenta bilateral o signos de inflamación mucocutánea</li> <li>2) Hipotensión</li> <li>3) Factores de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias</li> <li>4) Evidencia de coagulopatía</li> <li>5) Síntomas gastrointestinales agudos</li> <li>6) Elevación de marcadores de inflamación</li> <li>7) Que no tenga causa microbiológica</li> <li>8) Evidencia de COVID-19 por PCR, serología o sospecha</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Criterios: Fiebre &gt;38°C por más de 24 horas                             <ul style="list-style-type: none"> <li>. Evidencia de enfermedad grave que requiere hospitalización</li> <li>. Dos o más sistemas de órganos afectados (renal, respiratorio, hematológico, dermatológico, neurológico)</li> </ul> </li> <li>-Evidencia de Laboratorio de inflamación:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Uno o más de los siguientes: PCR elevado, VSG, Fibrinógeno, Procalcitonina, Ferritina, LDH, IL-6, neutrófilos elevados o linfocitos disminuidos, albúmina baja</li> </ul> </li> <li>-Pruebas de laboratorio o Epidemiológicos por SARS-CoV-2:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Prueba positiva de SARS-CoV-2 por RT-PCR, serología o antígeno</li> <li>Exposición a COVID-19 dentro de las 4 semanas previas al inicio de los síntomas</li> </ul> </li> <li>-Sin diagnóstico alternativo</li> <li>-Considerar SIM-P en muerte pediátrica con evidencia de infección por SARS-CoV-2</li> </ul>

Modificado de OMS y CDC (7-19)

**Tabla 2: Tratamiento del Síndrome Inflamatorio Multisistémico**

Medicamento	Leve	Moderado	Severo y/o Shock
Esteroides	Solumedrol 1-2mg/kg/día VEV por 3-5 días	Solumedrol 1-2mg/kg/día VEV por 3-5 días si persisten biomarcadores inflamatorios usar Prednisona VO 1mg/kg/día hasta resolución clínica	Solumedrol 30mg/kg/día VEV por 1-3 días (dosis máxima 1g) y luego 1-2mg/kg/día o Prednisona VO hasta resolución clínica
Inmunoglobulina	No se considera	2g/kg/día VEV 1 dosis	2g/kg/día VEV 1 dosis (considerar repetir si persiste la fiebre)
Aspirina	Dosis Antiagregante	Dosis Antiagregante	Dosis Antiinflamatoria o antiagregante según evaluación cardíaca
HBPM (*)	No se considera	Mecánica vs Profiláctica según factores de riesgo	Profiláctica vs Terapéutica según evaluación cardíaca
Antibióticos	Amplio espectro hasta tener cultivos		
Inmunomoduladores	No	No	En caso de resistencia a Inmunoglobulina y/o esteroides Anakinra (Anti IL1) Tocilizumab (Anti IL6) Infliximab (Anti-TNF alfa)

\* HBPM: recibirán a dosis profiláctica vs terapéutica todos los SIM-P con Enfermedad de Kawasaki típica o atípica.

co, prueba PCR confirmada o serología positiva con clínica moderada o grave de la enfermedad se le deben solicitar obligatoriamente los siguientes parámetros hematológicos de laboratorio:

- a. Hematología Completa (HC)
- b. Tiempo de protrombina (PT)
- c. Tiempo parcial de tromboplastina (PTT)
- d. Fibrinógeno (Fib)
- e. Dímeros D (DD)

Estos se deberán repetir cada 48-72 horas según evolución

clínica; en relación al DD debe ser realizado en un laboratorio confiable donde se reporte la técnica de estudio y las unidades y debe ser repetido en el mismo laboratorio de la primera muestra. (2, 6, 24, 25)

**2) Frotis y Cresil:** Se han descrito muy bien los hallazgos morfológicos y las alteraciones plaquetarias en esta entidad y estas pueden ser herramientas de apoyo diagnóstico y académico, pero con la intención de exponer al menor personal posible ante esta pandemia, estas se convierten en pruebas opcionales por el riesgo que representan para el bioanalista

y/o médico que los realice. (2)

**3) Estudios de Imágenes:** Eco doppler de miembros, gammagrafía o tomografía pulmonar y angioresonancia cerebral para confirmar evento trombotico sería lo ideal, pero también se pudiera contemporizar para evitar exposición al personal, aquí prevalecerá la clínica del paciente con hallazgos al examen físico y deterioro respiratorio o neurológico que nos hagan pensar en un posible evento trombotico lo que nos llevaría a modificar la conducta en la dosificación terapéutica de los anticoagulantes. (2, 7, 25-27)

**4) Determinación de factores de riesgo para eventos tromboticos del paciente pediátrico ingresado por COVID-19:** (20-23)

- a. Historia personal o familiar de trombofilia o trombosis venosas adquiridas
- b. Historia personal de patología isquémica arterial: periférica, cardíaca o neurológica
- c. Adolescente
- d. Inmovilidad
- e. Catéter venoso central, femoral o yugular
- f. Infección activa (sepsis)
- g. Cáncer activo
- h. Obesidad
- i. Quemaduras
- j. Cirugía o trauma reciente
- k. Deshidratación
- l. Comorbilidad asociada: cardiopatías, portadores de prótesis valvulares mecánicas, hipertensión pulmonar, hipertensión arterial (HTA), anemia drepanocítica, diabetes, enfermedades inmunológicas, enfermedades inflamatorias, trombocitosis.
- m. Uso de estrógenos
- n. Uso de L-Asparaginasa

**5) Indicaciones de Anticoagulación:**

➤ Anticoagulación mecánica: Se sugiere el uso de medias elásticas, medias de compresión o dispositivos neumáticos de compresión secuencial. Así como la deambulación temprana. (21-23, 25)

• Indicaciones:

- ✓ Sospecha o confirmación de COVID-19 por PCR o serología y con infección moderada o grave, pulmonar o sistémica y con factores de riesgo protrombóticos (antes descritos) en quien esté contraindicado el uso de terapia farmacológica. (21-23, 25)
- ✓ Adolescente con COVID-19 moderada, inmovilizado, portador de catéter venoso central, sin otras comorbilidades y sin alteración de las pruebas de hemostasia (21-23)

➤ Anticoagulación profiláctica: En niños la experiencia demuestra el uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM) y de la heparina sódica o no fraccionada (HNF). La sugerencia es el uso de HBPM dado su papel antiinflamatorio, protector del endotelio y anticoagulante, es de mayor disponibilidad, tiene menor riesgo de sangrado y no requiere mo-

nitoreo especial de laboratorio, la dosis debe siempre ser ajustada a edad y peso. Tabla 3 y 4. (7, 25, 27-38)

• Indicaciones:

✓ Sospecha o confirmación de COVID-19 por PCR o serología y con infección grave, pulmonar o sistémica y con factores de riesgo protrombóticos (antes descritos) y que no esté contraindicado su uso

✓ Todo niño con SIM-P en todas sus variantes clínicas (Enfermedad de Kawasaki [EK] típico o atípico, miocarditis, shock séptico)

✓ Un DD >1000ng/dl persistente o en ascenso

✓ Presencia de marcadores inflamatorios de riesgo para trombosis tales como: PCR >15mg/dl, Ferritina >1000, IL6 >40, DD >3 veces al normal, linfopenia <800 (7, 25, 27-38)

➤ Anticoagulación terapéutica: Tabla 3 y 4

• Indicaciones:

✓ Pacientes que estaban ya siendo anticoagulados con anticoagulantes orales previo al ingreso hospitalario por diferentes causas (en estos casos se les debe cambiar a HBPM)

✓ Sospecha clínica o confirmación imagenológica de algún evento tromboembólico

✓ Pacientes con disfunción ventricular moderada a severa (FE <30%)

✓ Pacientes con aneurismas gigantes como complicación de SIM-P similar al Kawasaki típico o atípico. (7, 25, 27, 28, 31, 32, 34-38)

➤ Anticoagulantes orales: En pediatría se usa la warfarina (acenocumarol o antagonista de la vitamina K). No indicado en COVID-19 por la poca experiencia en niños, necesidad de monitoreo, riesgo elevado de sangrado e interacción farmacológica demostrada con los medicamentos usados para esta infección. (Tabla 5) (1, 7, 25, 34, 39)

➤ Terapia Fibrinolítica: Limitado su uso en niños, se encuentra la estreptoquinasa, uroquinasa y el activador recombinante del plasminógeno (r-tPA). Su indicación será individualizada según riesgo del paciente y se deberá cumplir con los criterios de tener un valor de plaquetas mayor a 100.000 y fibrinógeno mayor a 100 mg/dL. (Tabla 6). (1, 7, 25, 34, 39)

• Indicaciones

✓ Embolismo Pulmonar con compromiso hemodinámico

✓ Enfermedad Tromboembólica aguda que comprometa la función de un órgano (trombosis de la arteria renal) o la viabilidad de una extremidad (trombosis de la arteria femoral)

✓ Trombosis causante de síndrome de vena cava superior

✓ Trombosis intracardiacas

**6) Indicaciones de Terapia Antiagregante:** En niños se usan el ácido acetilsalicílico (ASA o aspirina) y el Clopidogrel. En COVID-19, se ha demostrado que el Clopidogrel interacciona con los fármacos usados en esta entidad por lo que no sugerimos su uso, nos limitaremos solo al uso de aspirina. (Tabla 7). (17, 25, 27, 28, 31, 37-41)

**Tabla 3: Dosis de Heparina de Bajo Peso Molecular en Niños**

Enoxaparina	Edad		Duración	Monitoreo
Profiláctica	<2 meses	>2 meses	5-10 días o 4-6 semanas post-alta según evolución	-Niveles de anti FXa -Parámetros de laboratorio de Hemostasia (*)
	0,75mg/kg/dosis VSC cada 12 horas	0,5mg/kg/dosis VSC cada 12 horas		
Terapéutica	1,5mg/kg/dosis VSC cada 12 horas	1mg/kg/dosis VSC cada 12 horas	3-6 meses según evolución	Estudios de Imágenes (+)

(\*)PT/PTT/DD/Fibrinógeno/Plaquetas

(+) Eco doppler de extremidades, cardiaco, TAC o Gammagrama Pulmonar, Angioresonancia cerebral.

**Tabla 4: Dosis de Heparina No Fraccionada en Niños**

Heparina Sódica	Edad		Duración	Monitoreo
Dosis de Carga	<1 año	>1 año	1 dosis	Realizar control de PTT (*)
	75 UI/kg VEV en bolus 10 min	75 UI/kg VEV en bolus 10 min		
Dosis de Mantenimiento	28 UI/kg VEV en infusión continua	20 UI/kg VEV en infu- sión continua	5-7 días hasta normalizar las pruebas renales y luego cambiar a HBPM	Realizar control de PTT (+) Vigilar Sangrado

(\*) Mantener el PTT en 60-85 segundos para ejercer efecto anticoagulante

(+) 4 horas después de la administración de la dosis de carga y 4 horas después de cada cambio de velocidad de infusión. Cuando los niveles de PTT estén terapéuticos realizar PTT diario y control de plaquetas. Ajustar al 10% de la dosis según valor.

**Tabla 5: Interacción de tratamiento anticoagulante y antiagregante con fármacos contra el COVID-19**

	Atazanavir	Lopinavir Rotinavir	Remdesivir	Cloroquina Hidroxicloroquina	Tocilizumab
AVK					
Acenocumarol	=	-	=	=	-
Warfarina	+	-	=	=	-
ACOD					
Apixaban	+	+	=	+	-
Dabigatran	+	= o -	=	+	=
Edoxabán	+	+	=	+	=
Rivaroxaban	+	+	=	+	-
Anticoagulantes					
Sistémicos					
HBPM	=	=	=	=	=
HNF	=	=	=	=	=
Fondaparinux	=	=	=	=	=
Antiagregantes					
Plaquetarios					
AAS	=	=	=	=	=
Clopidogrel	-	-	=	=	-
Prasugrel	=	=	=	=	-
Ticagrelor	+	+	=	=	-

Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología (40)

(+) Potencial incremento del fármaco  
 (-) Potencial disminución del fármaco  
 (=) No efecto significativo

No deben co-administrarse  
 Potencial interacción, requiere monitoreo  
 Potencial interacción, débil  
 No interacción significativa

AVK: Fármacos con acción anti-vitamina K. ACOD: Anticoagulantes Orales de Acción Directa. HBPM: Heparina de Bajo Peso Molecular. HNF: Heparina No Fraccionada. AAS: Ácido Acetilsalicílico.



**Tabla 6: Terapia Fibrinolítica en Niños**

Tipo	Dosis		Monitoreo
	Bolus	Mantenimiento	
Estreptoquinasa	2000 uds/kg VEV 30 min	2000 uds/kg/h 6-12 horas	Determinación de Fibrinógeno (>100mg/dL) Determinación de Plaquetas (>100.000mm <sup>3</sup> ) Determinación de DD
Uroquinasa	4400 uds/kg VEV 20 min	4400 uds/kg/h 6-12 horas	
r-tPA	-	0,1-0,6 mg/kg/h VEV durante 6 horas	

(°)No están indicados cuando el trombo tiene más de 7 días de formado.

(°)Duración incierta, se debe mantener hasta que se produzca la revascularización.

**Tabla 7: Terapia Antiagregante en Niños**

Ácido Acetilsalicílico	Dosis	Duración	Monitoreo
Anti Inflamatoria	30-50mg/kg/día VO cada 6 horas Dosis Máxima: 2g/día	Mantener hasta que el paciente este 48 horas afebril y luego indicar dosis antiagregante	Vigilar Sangrado Vigilar Plaquetas Eco Cardíaco
Anti Agregante	3-5mg/kg/día VO diario	6-8 semanas o hasta control de los parámetros inflamatorios Eco cardíaco normal	

**Tabla 8: Indicaciones Transfusionales en COVID-19**

Hemoderivado	Indicación	Dosis
Concentrado Plaquetario	Plaquetas <20.000 con o sin sangrado Plaquetas <50.000 con sangrado o procedimiento invasivo	1UD/10 kg peso cada 6-8 horas según evolución
Crioprecipitado	Fibrinógeno < o igual 100 mg/dL	1 UD/10 kg de peso diario
Plasma Fresco Congelado (PFC)	PT/PTT prolongados con signos de sangrado Durante el protocolo de reanimación	10 ml/kg cada 12 horas
Concentrado Globular	Signos clínicos de anemia con descompensación hemodinámica Hcto <30%	10ml/kg diario

**Tabla 9. SCORE de Coagulación Intravascular Diseminada según Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (3)**

Variable	Puntaje		
	0	1	2
Plaquetas	>100.000	<100.000	<50.000
PDF	No	Moderado	Grave
PT Prolongado (seg)	<3	3-jun	>6
Fibrinógeno (g/L)	>1	<1	

El diagnóstico se establece con 5 o más puntos

• Indicaciones:

- ✓ En SIM-P con criterios de EK típico o atípico a dosis anti-inflamatoria.
- ✓ En SIM- P con afectación clínica grave (dosis antiagregante)
- ✓ En pacientes con aneurismas gigantes confirmadas por ecografía (dosis antiagregante)
- ✓ En pacientes con ectasia o dilatación de las coronarias (dosis antiagregante)
- ✓ En pacientes con trombocitosis mayor a 700.000 mm<sup>3</sup> (dosis antiagregante)
- ✓ En pacientes con parámetros de laboratorios elevados de inflamación: aumento de PCR, LDH, Ferritina, DD, IL6, Fibrinógeno (dosis antiagregante)

- ✓ Pacientes que estén previamente usando aspirina por antecedente de trombosis recurrentes secundarias en portadores de valvulopatías mecánicas, ACV isquémico arterial, etc (17, 25, 27, 28, 31, 37-41)

**7) Contraindicaciones de las terapias anticoagulantes, fibrinolíticas y antiagregantes: (7, 25, 34, 39)**

- CID en fase hemorrágica
- Sangrado activo
- Hemorragia cerebral reciente
- HTA grave no controlada
- Aneurisma cerebral o de la aorta desecante
- Trombocitopenia menor a 100.000 mm<sup>3</sup>

**8) Otras terapias: (1, 25, 34, 36)**

- Terapia antifibrinolítica: El más usado en pediatría el ácido tranexámico o Ciclokapron; en COVID-19 no indicado por riesgo trombótico
- Factor VII activado y Complejo Protrombinico no indicado por riesgo trombótico
- Antitrombina III (ATIII): no se recomienda en COVID-19

**9) Hemoderivados:** En cuanto al uso de hemoderivados en los pacientes con COVID-19 la indicación no es diferente a la que se realiza en otros pacientes con desarrollo de CID. (Tabla 8). (1, 25, 34, 36)

**10) Plasma Convaleciente:** No hay publicaciones de su uso en niños. (1)

**11) Consideraciones especiales:** (6, 7, 25, 28, 31-44)

➤ Se establece que la duración de la HBPM debe ser mínimo 5 días a 10 días y la decisión de suspenderla dependerá de la evolución del paciente, presencia de factores de riesgo protrombóticos, resultados de parámetros inflamatorios y evaluación cardíaca normal.

➤ En pacientes onco-hematológicos: Se siguen las indicaciones al igual que el resto de los pacientes infectados por COVID-19; solo tomar en cuenta las contraindicaciones ya descritas.

➤ En pacientes con insuficiencia renal: se deberá vigilar niveles de urea, creatinina y clearance de creatinina (Cl creat). En caso de Cl creat <30ml/min la conducta es: disminuir dosis de HBPM y monitorear los niveles de anti FXa o usar HNF o usar tinzaparina a dosis ajustadas a edad y peso. En caso de decidir disminuir la dosis de HBPM se sugiere dosis profiláctica a 0,25 mg/kg/dosis VSC cada 12 horas y dosis terapéutica a 0,5 mg/kg/dosis VSC cada 12 horas.

➤ En pacientes que reciben anticoagulación terapéutica con anticoagulantes orales tipo warfarina deberá ser omitido e iniciar HBPM si no hay contraindicaciones para la

misma y a su egreso según evolución y tratamiento que esté recibiendo se reiniciara el anticoagulante oral.

➤ En pacientes que reciben aspirina como profilaxis secundaria se deberá mantener si no existen contraindicaciones para la misma.

➤ Pacientes con PTT prolongado sin sangrado o toxicidad clínica se puede explicar por la presencia de un anticoagulante lúpico y deberá ser confirmado. Su presencia no contraindica la terapia con anticoagulación.

➤ Pacientes con PTT prolongado, toxicidad y sangrado deberá pensarse en CID en fase hemorrágica y se deberá omitir o contraindicar la terapia con anticoagulantes o antiagregantes. Se sugiere aplicar en todo paciente con COVID-19 grave el score de la ISTH para el diagnóstico de CID cada 48-72 horas. En estos pacientes queda formalmente indicado el uso de los hemoderivados. (Tabla 9)

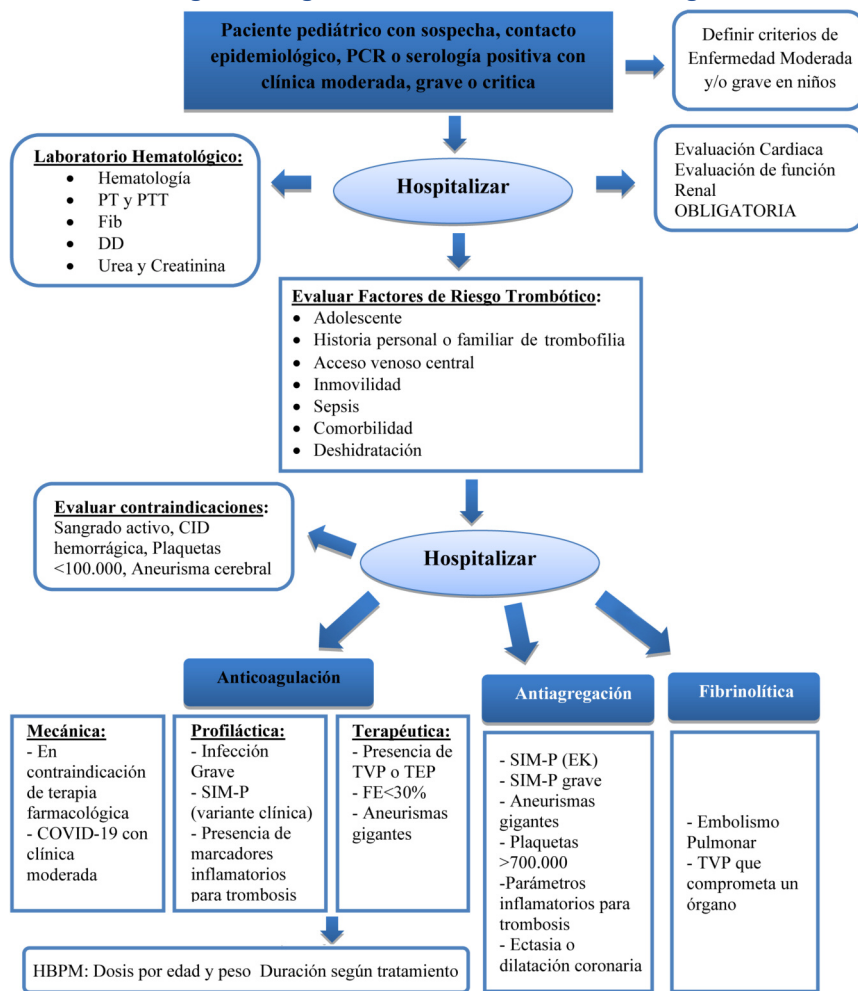
➤ En caso de tener que realizar algún procedimiento invasivo se deberá tomar el rango de seguridad para evitar sangrados, que es en el caso de plaquetas 70.000-100.000 mm3. Se deberá omitir la HBPM 24 horas previas al procedimiento y reiniciar 24 horas después si no hubo sangrado.

➤ La trombocitopenia inducida por heparina (TIH): se observa en el 1-5% de los casos y cursa con trombocitopenia y acrocianosis distal, se deberá omitir la misma y usar tratamiento anticoagulante alternativo como terapias anti factor Xa (fondaparinux) o hirudinas recombinantes. Está contraindicado el uso de warfarina por alto riesgo de sangrado.

➤ Si ante el uso de HBPM (Clexane®) se observa reacción de hipersensibilidad inmediata tipo I y/o retardada tipo IV se deberá: a) Retirar la HBPM, b) No usar HNF ni otra HBPM por reacción cruzada, c) Valorar la necesidad del seguimiento anticoagulante; es decir definir factores de riesgo trombóticos presentes en el paciente, d) Cambiar a hirudinas recombinantes (Lepirudina), e) Considerar uso de aspirina según indicaciones. En caso de hematomas o leve eritema en el sitio de la inyección no se contraindica la HBPM.

➤ En los pacientes que reciben aspirina: se deberá evitar el uso concomitante de ibuprofeno u otros anti inflamatorios no esteroideos (AINEs), usar protección gástrica, vigilar efectos secundarios como sangrado y se deberá durante su uso evitar la colocación de vacunas a virus vivos por el riesgo del síndrome de Reye; en caso de tener que colocar la vacuna de la influenza se aplicará la forma inactiva.

**Figura 1: Algoritmo de Tratamiento Hematológico**



## CONCLUSIONES

La mayoría de las recomendaciones que se presentaron en este documento de consenso se basan en la revisión de artículos internacionales y opinión de autores. No hay evidencia científica sólida que respalde un tratamiento antitrombótico en los pacientes pediátricos con COVID-19 y nos movemos en un escenario diariamente cambiante donde sólo la experiencia práctica nos ayudará al tratamiento efectivo de los pacientes.

## REFERENCIAS

- Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría. Consenso Venezolano sobre Manifestaciones Sistémicas de la COVID-19. Arch Venez Puer Pediatr 2020;83 (Supl 2):46-50. [citado 10 agosto 2020]. Disponible en: <http://intelego-eu.com/wp-content/uploads/2020/06/AVPP-Sup-2-Consenso-Vzlanosobre-manifestaciones-sistemicas-de-ls-COVID-19.pdf>
- Espinoza G, Granja M, Heredia M, León C, Orquera A, Ortega M et al. Consenso de recomendaciones de hematología sobre el tratamiento de Covid19. [Internet] Julio 2020 [citado 10 agosto 2020] Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/07/2.0-Consenso-de-recomendaciones-de-Hematolog%C3%ADa-sobre-el-tratamiento-de-COVID-19-1.pdf>
- Moreno G, Carbonell R, Bodí M, Rodríguez A. Revisión sistemática sobre la utilidad pronóstica del dímero-D, coagulación intravascular diseminada y tratamiento anticoagulante en pacientes graves con COVID-19. Med Intensiva. [Internet] 2020. [citado 12 agosto 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.medin.2020.06.006>
- Levi M, Hunt B. Thrombosis and coagulopathy in COVID-19: An illustrated review. Res Pract Thromb Haemost. 2020;4:744-751. [Internet] 2020. [citado 10 agosto 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/rth2.12400>
- Connors J, Levy J. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. Blood [Internet] 2020 [citado 10 agosto 2020] 135(23):2033-2040. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7273827/>
- Gupta A, Madhavan M, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat T et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. Nature Medicine [Internet] 2020 [citado 16 agosto 2020] 26:1017 – 1032. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
- Tachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. J Thromb Haemost 2020;18(5):1023-1026. doi: 10.1111/jth.14810.
- Henderson L, Canna S, Friedman K, Gorelik M, Lapidus S, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in COVID-19. Version 1. Arthritis Rheumatol doi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.41454>. E-pub ahead of print
- Dufort E, Koumans E, Chow E, Rosenthal E, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. N Engl J Med 2020;383(4):347-58. DOI: 10.1056/NEJMoa2021756
- Feldstein L, Rose E, Horwitz S, Collins J, Newhams M, Son M et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. N Eng J Med 2020;383 (4):334-346. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7346765/>
- Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. [Internet]. 2020. [Citado 9 agosto 2020]. Disponible en: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19-pims>
- Hennon T, Penque M, Abdul-Aziz R, Alibrahim O, McGreevy M, Prout A et al. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. Prog Pediatr Cardiol 2020 May 23; 101232. DOI: 10.1016/j.ppedcard.2020.101232
- Levin M, F.Med.Sci, Ph.D. Childhood Multisystem Inflammatory Syndrome- a new challenge in the Pandemic. N Engl J Med;2020 383:393-395. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/metrics/10.1056/NEJMe2023158>
- Ministerio de Salud Chile. Protocolo Síndrome Inflamatorio Multisistémico en niños, niñas y adolescentes con SARS-CoV-2. [Internet] 2020. [citado 11 agosto 2020] Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/07/Si%CC%81ndromelnflamatorio-Multisiste%CC%81mico.pdf>
- Velásquez M, Hernández L. Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico: ¿Viejo Conocido O Nuevo Por Conocer? Asociación Colombiana de Pediatría. [Internet] 2020 [citado 17 agosto 2020] Disponible en: <http://https://scp.com.co/wp-content/uploads/2020/06/S%C3%8DNDROME-INFLAMATORIO MULTISIST%C3%89MICO-PEDI%C3%81TRICO.pdf>
- Noda A, Castro B, López L, Robaina G. Síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado a COVID-19. Revista Cubana de pediatría. [Internet] Julio 2020 [citado 10 agosto 2020] Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/342717175>
- Henderson L, Canna S, Friedman K, Gorelik M, Lapidus S, Bassiri, H et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in COVID-19. Arthritis Rheumatol. 2020 [Preprint]. doi:10.1002/art.41454.
- Jaramillo J, Díaz F. La necesidad de unificar criterios en torno a una enfermedad que apenas empezamos a conocer (PIMS-TS vs MIS-C). 2020 Jun 15.[citado en 11 agosto 2020]. En LARed: Red Colaborativa Pediátrica de Latinoamérica. [Internet]. Disponible en: <https://www.la-red.net/blog/category/Editorial>
- Asociación Española de Pediatría. Consenso nacional sobre diagnóstico, estabilización y tratamiento del Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS). [Internet] Julio 2020 [citado 10 agosto 2020] Disponible en: <https://www.aeped.es/noticias/consenso-nacional-sobre-diagnostico-estabilizacion-y-tratamiento-sindrome-inflamatorio>
- Mets E, McLynn R, Grauer J. Venous Thromboembolism in children undergoing surgery: incidence, risk factors and related adverse events. World Jnl Ped Surgery 2020;3:e000084. doi:10.1136/wjps-2019-000084
- Rodriguez A, Fonte M, Faustino E. Utilización de medidas de tromboprofilaxis en niños críticamente enfermos en España y Portugal. An Pediatr (Barc). 2015;82(3):144-151. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.05.001>
- Carrillo-Esper R, Márquez A, Sosa-García J, Aponte U, Bobadilla A, Briones G, et al. Guía de práctica clínica para la tromboprofilaxis en la unidad de Terapia Intensiva. Rev Asoc

- Mex Med Crit y Ter Int 2011;25(4):227—254.
23. Klok F, Kruip M, van der Meer N, Arbous M, Gommers D, Kant K, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
  24. Jacinto L, Lemus P, Barillas G, Velasquez S, Recinos F. Guía de diagnóstico clínico y manejo de pacientes pediátricos sospechosos y confirmados de Covid-19. [Internet] Instituto Guatemalteco de Seguridad Social; 2020 [actualizado 30 Jul 2020; citado 14 agosto 2020]. Disponible en: <https://www.igssgt.org/guia-de-diagnostico-y-manejo-de-pacientes-pediatricos-sospechosos-y-confirmados-de-covid-19/>
  25. Loi M, Branchford B, Kim J, Self C, Nuss R. Covid-19 anticoagulation recommendations in children. *Pediatr Blood Cancer* [Internet] 2020 [citado 15 agosto 2020] 67: e28485. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/action/showCitFromats?doi=10.1002%2Fpb.28485>
  26. De Carvalho A, De Carvalho W, Johnston C, Souza I, Figueiredo A. COVID-19 Diagnostic and Management Protocol for Pediatric Patients. *Clinics* [Internet] 2020 [citado 11 agosto 2020] 75:e1894. Disponible en: <https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e1894>
  27. Sociedad Chilena de Pediatría. Recomendaciones de manejo de niños hospitalizados con COVID-19. [Internet] 2020. [citado 14 agosto 2020]. Disponible en: <https://sochi.pe.cl/v3/post.php?id=4365>
  28. Marik P, Kory P, Varon J, Iglesias J, Meduri U. MATH+ protocol for the treatment of SARS-COV-2 infection: the scientific rationale. *Expert Review of Anti-infective Therapy* [Internet] 2020 [citado 18 agosto 2020] Disponible en: <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1808462>
  29. Sociedad y Fundación Española de Cuidados Intensivos Pediátricos. Documento de manejo clínico del paciente pediátrico con infección por SARS-CoV-2. [Internet] 2020 [actualizado 24 May 2020; citado 18 agosto 2020]. Disponible en: <https://www.aeped.es/noticias/documento-manejo-clinico-paciente-pediatrico-y-pacientes-riesgo-con-infeccion-por-sars-cov2>
  30. Suárez B, Suárez M. Tratamientos Potenciales para Covid-19 (infección por SARS-CoV2). Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria [Internet] 2020 [citado 14 agosto 2020] Disponible en: <https://www.aepap.org/grupos/grupo-de-patologia-infecciosa/documentos-del-gpi>
  31. Llau J, Ferrandis R, Sierra P, Hidalgo F, Cassinello C, Gómez A. Propuesta de recomendaciones de manejo de fármacos anticoagulantes y antiagregantes en los pacientes graves con infección por COVID-19. [Internet] 2020 [citado 15 agosto 2020] Disponible en: [https://www.sedar.es/images/site/NOTICIAS/coronavirus/RECOMENDACIONES\\_hemostasia-COVID-final.pdf](https://www.sedar.es/images/site/NOTICIAS/coronavirus/RECOMENDACIONES_hemostasia-COVID-final.pdf)
  32. Children's Hospital of the king's daughters. CHKD Treatment Guideline for COVID-19 in Children. [Internet] 2020 [citado 10 agosto 2020] Disponible en: <https://www.chk.org/uploadedFiles/Documents/COVID-19/CHKD%20MISC%20Guideline%20D2.pdf>
  33. Asociación Pediátrica Hondureña. Protocolo de atención al paciente pediátrico con sospecha o infección confirmada por SARS-COV2 (COVID-19). [Internet] 2020 [citado 17 agosto 2020] Disponible en: <http://www.pediatricahonduras.org/protocolo-atencion-paciente-pediatrico-sars-cov2-covid19/>
  34. Comisión de Trombosis y tratamiento antitrombótico. Sevilla. Recomendaciones de manejo de la hemostasia en la situación de pandemia por el coronavirus covid-19. [Internet] Abril 2020 [citado 17 agosto 2020] Disponible en: [https://www.semesandalucia.es/wp-content/uploads/2020/04/Protocolo-Hemostasia-COVID-19\\_v1\\_1.pdf](https://www.semesandalucia.es/wp-content/uploads/2020/04/Protocolo-Hemostasia-COVID-19_v1_1.pdf)
  35. Barnes G, Burnett A, Allen A, Blumenstein M, Clark N, Cuk A. Tromboembolismo y terapia anticoagulante durante la pandemia de COVID-19: guía clínica provisional del foro de anticoagulación. *J Thromb Thrombolysis* 2020 mayo. 50, 72-81. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02138-z>
  36. Gutierrez A. Recomendaciones para el manejo de los trastornos hemostáticos en Pacientes COVID-19. Asturias. [Internet] Marzo 2020 [citado 13 agosto 2020] Disponible en: [http://www.hca.es/huca/web/contenidos/servicios/hematologia/177\\_IT-E2.4-HEM-177\\_Recomendaciones\\_para\\_el\\_manejo\\_de\\_los\\_trastornos\\_hemostaticos\\_en\\_Pacientes\\_COVID-19\\_20202404\\_Ed\\_7.pdf](http://www.hca.es/huca/web/contenidos/servicios/hematologia/177_IT-E2.4-HEM-177_Recomendaciones_para_el_manejo_de_los_trastornos_hemostaticos_en_Pacientes_COVID-19_20202404_Ed_7.pdf)
  37. Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. Recomendaciones de tromboprofilaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes con COVID-19. [Internet] Abril 2020 [citado 10 agosto 2020] Disponible en: <https://www.sehh.es/covid-19/recomendaciones/124014-recomendaciones-de-tromboprofilaxis>
  38. Maldonado E, Tao D, Mackey K. Antithrombotic Therapies in COVID-19 Disease: a Systematic Review. *J Gen Intern Med*. 2020 Jun 17:1–9. doi: 10.1007/s11606-020-05906-y. Epub ahead of print.
  39. Hermanni M, Sparano A, Borges F, Marcano E. Covid-19 en Cardiología Pediátrica y Cardiopatía Congénita. Sociedad Venezolana de Cardiología [Internet] 2020 [citado 11 agosto 2020] Disponible en: <https://svcardiologia.org/es/especiales/coronavirus/493-covid-19-cardiologia-pediatrica-congenita.html>
  40. Vivas D, Roldán V, Esteve-Pastor M, Roldán I, Tello-Montoliu A, Ruíz-Nodar J, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico durante la pandemia COVID-19. Posicionamiento del Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.04.006>
  41. Mohamed-Hussein A, Aly K, Mohamed-Eltaher I. Should aspirin be used for prophylaxis of COVID-19-induced coagulopathy? *Medical Hypotheses* [Internet] 2020 [citado 11 agosto 2020] 144: 109975. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109975>
  42. Rodríguez-Vásquez M, García-Arpa M, Vera-Iglesias E, Romero-Aguilera G, Cortina de la Calle P. Reacciones cutáneas a heparinas de bajo peso molecular. *Med Cutan Iber Lat Am* 2004;32(4): 177-183.
  43. Bouffet E, Challinor J, Sullivan M, Biondi A, Rodriguez-Galindo C, Pritchard-Jones K. Early advice on managing children with cancer during the COVID-19 pandemic and a call for sharing experiences. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;e28327. doi: 10.1002/pbc.28327.
  44. De Francisco A, Pérez J. Coronavirus y Riñón. Actualización completa 09 de junio de 2020. [Internet]. Santander 2020. [actualizado 09 Junio 2020; citado 16 agosto 2020] Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-coronavirus-rinon-actualizacion-completa-09-305>

## UN ACERCAMIENTO A LA INMUNOPATOLOGÍA DEL SARS-COV2

Joselit Torres (1), Alexis García (2)

### RESUMEN

La infección por el nuevo coronavirus (SARS-CoV2) es un desafío para cualquier sistema inmune puesto que al tratarse de una entidad novedosa no existe memoria en ningún individuo y ha significado un cambio de paradigmas en la forma de ver las infecciones virales. El sistema inmune es capaz de orquestar una respuesta innata que puede contener al virus a través de los receptores de reconocimiento de patrones (RRPs) y una gran cantidad de citoquinas como INF- $\gamma$ , IL-1, IL-6, IL-12, IL-18 y TGF $\beta$  así como quimocinas (CCL2, CXCL10, CXCL9 e IL-8) que son capaces de activar el inflamósoma para organizar la respuesta inflamatoria y por otro lado activar la inmunidad adquirida con actividad de linfocitos con respuesta tipo Th1 y linfocitos B que producen anticuerpos funcionales contra el virus. Sin embargo, se ha evidenciado en un grupo de pacientes, en especial de edad avanzada o con comorbilidades que el número de linfocitos puede ser menor, lo cual se correlaciona con mayor morbilidad y fatalidad. Lo contrario ocurre en niños, quienes tienen mayor cantidad de linfocitos, lo que pudiera explicar que la enfermedad sea menos grave en la edad pediátrica.

**Palabras Clave:** SARS-Cov2, Sistema inmune, inmunidad innata, inmunidad adquirida

### AN APPROACH TO THE IMMUNOPATHOLOGY OF SARS-COV2

#### SUMMARY:

Infection with the new coronavirus (SARS-CoV2) is a challenge for any immune system since, as it is a novel entity, individuals have no immunological memory and it has meant a paradigm shift in the way of addressing viral infections. Our immune system is capable of orchestrating an innate response that can contain the virus through Pattern Recognition Receptors (PRRs) and a large number of cytokines such as INF- $\gamma$ , IL-1, IL-6, IL-12, IL-18, and TGF $\beta$  as well as chemokines (CCL2, CXCL10, CXCL9 and IL-8) that are capable of activating the inflammasome to organize the inflammatory response and, on the other hand, to activate the acquired immunity with activity of lymphocytes with Th1-type response and B lymphocytes that produce functional antibodies against the virus. However, it has been evidenced in a group of patients, especially the elderly or patients with comorbidities, that the number of lymphocytes may be lower, which is correlated with greater morbidity and fatality. On the contrary, children have a greater quantity of lymphocytes, which could explain why the disease is less severe in the pediatric age.

**Key Words:** SARS-CoV2, Immune system, innate immunity, acquired immunity

El sistema inmunológico es una compleja red de células y moléculas que interactúan con el medio ambiente de forma coordinada para dar una respuesta frente a un ente externo que puede ser infeccioso o no. Esta respuesta, de forma didáctica, se divide en dos fases, respuesta innata y adquirida (1). En la respuesta innata contra los virus hay un desencadenante fundamental a través de receptores de reconocimiento de patrones (RRPs) que va a ser clave para la supresión de la replicación viral así como para coordinar la respuesta del huésped frente a la infección (2). Estos patrones pueden ser reconocidos por tres clases principales de receptores llamados receptores tipo RIG-I (genes tipo 1 inducibles de ácido retinoico) o RLRs, receptores tipo Toll (TLRs) y receptores tipo NOD

(dominio de oligomerización de nucleótidos) o NLR. Estos receptores van a reconocer moléculas específicas de los virus que se agrupan en forma de patrones y desencadenan la señalización celular necesaria para que se expresen genes antivirales, citoquinas como IL-1 $\beta$  o los interferones I y III que luego activarán una respuesta inmune contra la infección viral (2,3).

Los virus poseen varias proteínas que facilitan su entrada a la célula huésped, siendo una de las más importantes las viroporinas que son capaces de alterar la permeabilidad celular permitiendo la creación de canales iónicos virales que están involucrados en varios estadios de la infección y juegan un papel importante en la replicación de su genoma y ensamblaje de viriones (4).

Adicionalmente los virus activan plataformas moleculares de inflamación, constituidas por complejos multiproteicos que inician la maduración de citoquinas proinflamatorias ejecutando programas celulares y se agrupan en varios grupos llamados inflamósomas (5).

Las infecciones por coronavirus (SARS, MERS y SARS-CoV-2) han mostrado niveles elevados de IL-18 e IL-1 $\beta$  a nivel sérico y tisular lo cual habla de activación del inflamo-

(1) Pediatra Puericultor, Inmunólogo Alergólogo, Presidente SVAAI, Hosp. Vargas de Caracas.

(2) Pediatra Puericultor, Inmunólogo Clínico, Coordinador de Extensión, Instituto de Inmunología "Dr. Nicolás Bianco C." -UCV

Autor correspondiente:

Dr. Joselit Torres

Teléfono: (58) 424-5130497 / Correo: joselitortres@gmail.com

soma así como la codificación de dos tipos de viroporinas: proteína E y proteína 3a que son requeridas para replicación y virulencia del SARS-CoV y que son probablemente las responsables de la activación del inflamósoma (6, 7,8). Esto ha sido evidenciado especialmente en macrófagos en los que hay aumento de iones K y oxígeno reactivo mitocondrial (9).

En modelos animales de la infección por SARS-CoV que han sido utilizados como ejemplo para explicar la patología del nuevo coronavirus (SARS-CoV2) se ha detectado afectación de células epiteliales de la vía aérea y alveolar, dendríticas y macrófagos entre otros evidenciándose en las células dendríticas, que la infección induce baja expresión de niveles de citoquinas antivirales como INF- $\alpha\beta$ , mayor expresión de citoquinas inflamatorias como TNF e IL-6 y baja expresión de quimocinas inflamatorias como CCL3, CCL5, CCL2 CXCL10 (10,11). De igual forma los macrófagos muestran niveles elevados de INF pero de aparición tardía al igual que muy baja expresión de HLA-DR que activa a los linfocitos, lo que junto a las células alveolares, que expresan grandes cantidades de CCL3, CCL5, CCL2 y CXCL10, contribuyen a disregular la respuesta innata en la infección por SARS-CoV (10).

En pacientes con infección severa se encontraron altos niveles de INF- $\gamma$ , IL-1, IL-6, IL-12 y TGF $\beta$  así como quimocinas (CCL2, CXCL10, CXCL9 e IL-8) en comparación con pacientes con infecciones no complicadas (11,12).

Estudios realizados en las epidemias de SARS y MERS mostraron que hay varios factores por los cuales progresa la enfermedad hacia una respuesta inflamatoria exacerbada:

- RÁPIDA REPLICACIÓN VIRAL: de hecho pareciera haber una alta correlación entre altos títulos del virus y la severidad de la enfermedad (10,13).

- INFECCIÓN A NIVEL ALVEOLAR Y/O EPITELIO DE VÍA AÉREA: los modelos animales muestran que hay una diferencia entre los virus respiratorios que solo afectan la vía aérea pero no el epitelio alveolar (neumocitos tipo I y II) ya que el coronavirus humano parece afectar a ambos tipos de células, en etapas tempranas solo el epitelio superior pero en ratones gravemente enfermos estaban afectados ambos epitelios (10).

- RESPUESTA TARDÍA DEL INF: el coronavirus humano codifica múltiples proteínas que antagonizan la acción del interferón por lo cual se retrasa o incluso se evade la respuesta innata que puede llevar a apoptosis de las células T resultando en una disregulación de la respuesta inflamatoria (13).

- ACUMULACIÓN DE MACRÓFAGOS Y NEUTRÓFILOS: Tanto estudios animales como humanos demostraron acumulación de células inflamatorias como macrófagos y neutrófilos en tejido pulmonar las cuales son la fuente predominante de una gran cantidad de citoquinas y quimocinas asociadas con casos fatales de infección (13).

- LAS CÉLULAS ASESINAS NATURALES (NK): son linfocitos efectores innatos que responden a infecciones virales agudas pero que también pueden contribuir a la inmunopatología.

En los pacientes con la COVID-19 se ha demostrado una fuerte activación de los diferentes inmunitipos de linfocitos NK. Los inmunitipos en pacientes con la tienen una alta expresión de perforina, NKG2C y Ksp37, lo que refleja una mayor presencia de linfocitos NK adaptativos en circulación de pacientes con enfermedad grave (14).

#### - INMUNIDAD ADAPTATIVA

La respuesta inmune adaptativa mediada por células T y B principalmente, es deficiente dado que los factores que llevan a su desencadenamiento (como HLA-DR) se encuentran bajos y los factores que inducen la apoptosis de los mismos como IL-6 y TNF- $\alpha$  están considerablemente altos (15). De hecho se han evidenciado en pacientes infectados, niveles bajos de linfocitos CD4+ (cooperadores), CD8+ (citotóxicos), CD16+ CD56+ (Natural Killers) y CD19+ (Linfocitos B) en comparación con individuos sanos, lo cual habla de baja expresión de la respuesta adquirida y en consecuencia niveles bajos de inmunoglobulinas a nivel plasmático especialmente de IgG en comparación con IgA e IgM (15).

Sin embargo, la respuesta inmune adaptativa también juega un papel crucial en la infección por SARS-CoV-2; los mediadores proinflamatorios activan la respuesta inmune tipo Th1 (células T CD4 + y CD8 +) y linfocitos B que causan una respuesta efectiva de anticuerpos específicos contra el virus (16). Los adultos infectados por SARS-CoV-2, especialmente aquellos con una enfermedad grave, generalmente presentan un recuento disminuido de linfocitos y linfocitopenia (17,18).

Se desconoce el papel protector de los anticuerpos contra el SARS-CoV-2, pero estos anticuerpos suelen ser un correlato razonable de la inmunidad antiviral, y los niveles de anticuerpos de dominio anti-receptor corresponden a la actividad neutralizadora del virus en el plasma. Se ha demostrado que la caída de los niveles de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 es más rápida que la reportada para el SARS-CoV-1. Por lo tanto no se sabe si la inmunidad humoral contra el SARS-CoV-2 puede no ser duradera en personas con enfermedad leve, que componen la mayoría de las personas con la COVID-19 (19-22).

Es probable que las células T de memorias específicas del SARS-CoV-2 resulten críticas para la protección inmunitaria a largo plazo contra la COVID-19. Las células T específicas para el SARS-CoV-2 en fase aguda mostraron un fenotipo citotóxico altamente activado que se correlacionó con marcadores clínicos de la gravedad de la enfermedad, mientras que las células T específicas del SARS-CoV-2 en fase convalescente eran polifuncionales y mostraban un fenotipo similar a las células memoria madres. Es importante resaltar que las células T específicas para el SARS-CoV-2 han sido detectadas en miembros de la familia expuestos pero sin presencia de anticuerpos y en individuos convalescentes con antecedentes de COVID-19 leve y asintomático. El SARS-CoV-2 provoca respuestas de los linfocitos T de memorias robustas, amplias y altamente funcionales, lo que sugiere que la exposición natural o la infección pueden prevenir episodios recu-

rentes de COVID-19 grave (23).

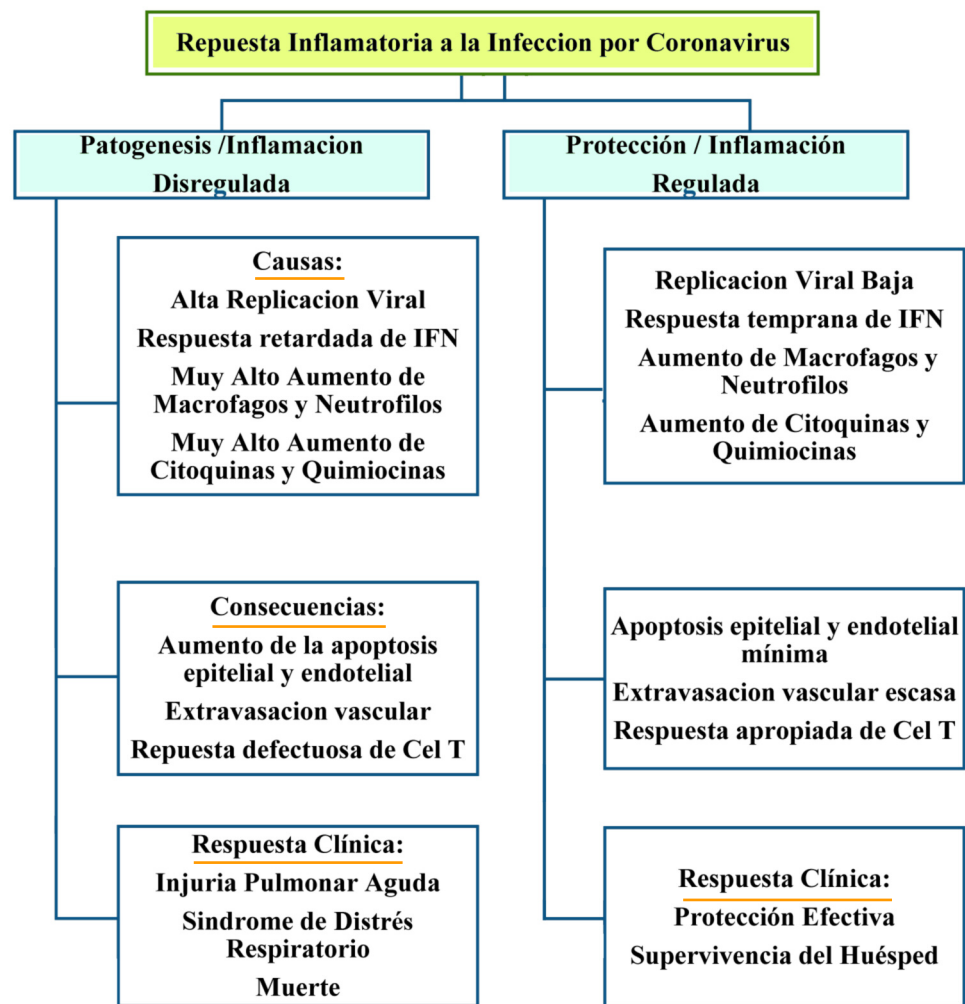
En niños con SARS-CoV-2, los linfocitos de sangre periférica permanecen principalmente en el rango normal, lo que sugiere menos disfunción en la inmunidad (24). En niños sanos, esto podría estar relacionado con el hecho de que los linfocitos, especialmente los linfocitos NK, se encuentran constitucionalmente en mayor cantidad que los adultos sanos. El recuento de linfocitos es muy alto en los primeros meses de vida y disminuye en la infancia tardía y en la adolescencia. Además, los linfocitos podrían ser más altos en los niños, incluso, debido a la frecuencia de infecciones virales experimentadas en la infancia, como resultado de un sistema inmune que se encuentra en un eterno estado de activación en los primeros años de vida (25).

Los bebés y los niños pequeños suelen tener un alto riesgo de ingreso a los hospitales debido a infecciones del tracto respiratorio con virus como el virus sincitial respiratorio y el virus de la gripe. Por el contrario, los pacientes pediátricos con COVID-19, en general tienen síntomas más leves en comparación con los pacientes adultos mayores. La razón de esta diferencia entre niños y adultos sigue siendo difícil de aclarar. Un informe reciente sugiere la correlación entre la gravedad de COVID-19 y la carga viral (o la duración del período de eliminación del virus); los niños pueden tener menor carga viral (26).

La enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) se identificó como el receptor funcional para SARS-CoV (27). El análisis estructural y funcional mostró que las espículas del SARS-CoV-2 también se unían a ACE2 (28,29). La expresión de ACE2 fue alta en pulmón, corazón, íleon, riñón y vejiga (30). La primera posibilidad es que el nivel de expresión de ACE2 puede diferir entre adultos y niños. Un estudio demostró que ACE2 se expresaba más abundantemente en células epiteliales ciliadas bien diferenciadas. El pulmón y las células epiteliales continúan desarrollándose después del nacimiento, existe la posibilidad de que la expresión de ACE2 sea menor en la población pediátrica (31)

La segunda posibilidad es que los niños tengan una respuesta cualitativamente diferente a la infección por el SARS-CoV-2 cuando se comparan con los adultos. Con el envejecimiento, la estimulación continua de antígenos y la involución tímica conducen a un cambio en la distribución del subconjunto de linfocitos T, de linfocitos T vírgenes a linfocitos T de memoria central, linfocitos T efectoras y linfocitos T de memoria efectoras (32).

El envejecimiento está asociado con el aumento de las citoquinas proinflamatorias que gobiernan las funciones de los neutrófilos y se han correlacionado con la gravedad del Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA). Hasta ahora no existe un modelo animal para el SARS-CoV-2, pero se espera ver un modelo preclínico en el futuro. Esta enorme cantidad de moléculas inflamatorias conocida como Tormenta de Citoquinas (10) trae varias consecuencias (Figura 1):



Modificado de Channappanavar R, Perlman S (10)

Fig 1. Factores protectores vs patogénicos en infección por Coronavirus humano

- Apoptosis epitelial y endotelial con extravasación vascular propiciada por el INF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  y TNF lo cual compromete la microcirculación pulmonar resultando en edema y luego hipoxia (33).

- Respuesta Celular T defectuosa causada por la apoptosis inducida por TNF que origina una respuesta inflamatoria descontrolada (34).

- Acumulación de macrófagos alternativamente activados y homeostasis tisular alterada: en pacientes con enfermedad severa se evidenció daño alveolar difuso con fibrosis de los espacios intersticiales y alveolares con hiperplasia de neumocitos así como infiltración perivascular de macrófagos, neutrófilos y fibroblastos alternativamente activados con depósitos de fibrina y consecuente colapso alveolar, todo esto como consecuencia de alteraciones en las señalizaciones intracelulares en células mieloides por las citoquinas inflamatorias (35,36). En consecuencia se altera el balance entre coagulación y fibrinólisis y se propicia una injuria pulmonar aguda (37).

- Síndrome de Distrés Respiratorio que es el causante primario de la muerte en pacientes con infección por coronavirus humano, propiciado por varias citoquinas inflamatorias como IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$ , especies de oxígeno reactivo y quimocinas así como por la proliferación epitelial con la consecuente remodelación tisular que lleva a fibrosis y la muerte (38).

## REFERENCIAS

- Farag N, Breiting U, Breiting H, El Azizi M. Viroporins and Inflammasomes: A key to understand virus-induced inflammation. *Int J Biochem C Bio* 2020; 122:105738
- Bowie A, Unterholzner L. Viral evasion and subversion of pattern-recognition receptor signalling. *Nat Rev Immunol* 2008; 8:911-922
- Horner S. Activation and evasion of antiviral innate immunity by Hepatitis C virus. *J Mol Biol* 2014; 426: 1198-1209
- Scott C, Griffin S. Viroporins: Structure, function and potential as antiviral targets. *J. Gen Virol* 2015; 96:2000-2027
- Latz E, Xiao T, Stutz A. Activation and regulation of the inflammasomes. *Nat Rev Immunol*. 2013; 13: 397-411
- Chen I, Moriyama M, Chang M, Ichinohe T. Severe acute respiratory syndrome coronavirus viroporin 3a activates the NLRP3 inflammasome. *Front Microbiol* 2019; 10: 50.
- Lu W, Zheng B, Xu K, Schwarz W, Du L, Wong C et al. Severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus 3a protein forms an ion channel and modulates virus release. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 12540-12545
- Castano-Rodríguez C, Honrubia J, Gutierrez-Alvarez J, DeDiego M, Nieto-Torres J, Jimenez-Guardeno J et al. Role of severe acute respiratory syndrome coronavirus viroporins E, 3a and 8a in replication and pathogenesis. *mBio* 2018; 9.
- Nieto-Torres J, Verdía-Baguena C, Jimenez-Guardeno J, Regla-Nava J, Castano-Rodríguez C. Severe acute respiratory syndrome coronavirus E proteins transports calcium ions and activates the NLRP3 inflammasome. *Virol* 2015; 485: 330-339.
- Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017; S281: 629-630
- Cheung CY, Poon LL, Ng IH, Luk W, Sia SF, Wu MH et al. Cytokine responses in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected macrophages in vitro: possible relevance to pathogenesis. *J Virol* 2005; 79: 7819-7826. [Citado: 22 marzo 2020] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15919935>
- Chien JY, Hsueh PR, Cheng WC, Yu CJ, Yang PC. Temporal changes in cytokine/chemokine profiles and pulmonary involvement in severe acute respiratory syndrome. *Respirology* 2006; 11: 715-722. [Citado: 22 marzo 2020] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17052299>
- Davidson S, Maini M, Wack A. Disease-promoting effects of type I interferons in viral, bacterial and coinfections. *J Interf Cytokine Res* 2015; 35: 252-26. [Citado: 23 marzo 2020] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4389918/>
- Maucourant C, Filipovic I, Ponzetta A, Aleman S, Cornillet M, Hertwig L et al. The NK cell activation landscape in acute SARS-CoV-2 infection is associated with COVID-19 disease severity. *Science Immunology* 2020;5. eabd6832 DOI: 10.1126/sciimmunol.abd6832
- Gianmarellos-Bourboulis E, Netea M, Rovina N, Akinosoglou K, Antoniadou A, Antonakos N, et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cel Host Microb* 2020; 27. Doi :<https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.04.009>
- Medzhitov R, Janeway CA. Innate Immunity: Impact on the Adaptive Immune Response. *Curr Opin Immunol* 1997;9 (1):4-9. Doi: 10.1016/s0952-7915(97)80152-5
- Nicholls J, Poon L, Lee K, Ng W, Lai S, Leung C et al. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003; 361 (9371): 1773-1778. Doi: 10.1016/s0140-6736(03)13413-7.
- Mahallawi W, Khabour O, Zhang Q, Makhdom H, Suliman B. MERS-CoV infection in humans is associated with a pro-inflammatory Th1 and Th17 cytokine profile. *Cytokine* 2018 Apr;104:8-13. doi: 10.1016/j.cyto.2018.01.025. Epub 2018 Feb 2
- Andraud M, Lejeune O, Musoro JZ, Ogunjimi B, Beutels P, and Hens N. Living on three time scales: the dynamics of plasma cell and antibody populations illustrated for hepatitis A virus. *PLoS Comput Biol* 2012; 8(3):e1002418. 4. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002418>
- Cao W-C, Liu W, Zhang P-H, Zhang F, Richardus JH. Disappearance of antibodies to SARS-associated coronavirus after recovery. *N Engl J Med* 2007; 357:1162-1163. 5. DOI: 10.1056/NEJMc070348
- Chang SC, Wang JT, Huang LM. Longitudinal analysis of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus-specific antibody. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2005; 12(12): 1455-1457. doi: 10.1128/CDLI.12.12.1455-1457.2005
- Ibarrondo J, Fulcher J, Goodman-Meza D, Elliott J, Hofmann C, Hausner MA et al. Rapid Decay of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies in Persons with Mild Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;21: NEJMc2025179. doi: 10.1056/NEJMc2025179
- Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, Strålin K, Gorin JP, Olsson A et al. Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19. *Cell* 2020; doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.017>.
- Qing C, Yi-Ching C. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. *Formos Med Assoc*. 2020; 119(3):670-673. Doi: 10.1016/j.fjma.2020.02.009
- Tosato F, Bucciol G, Pantano G, Putti MC, Sanzari MC, Basso G et al. Lymphocytes Subsets Reference Values in Childhood, International Society for Advancement of Cytometry. *Cytoa* 2015; 87(1):81. Doi: 10.1002/cyto.a.22520 11; 58(0):E006.



26. Yang L, Li-Meng Y, Lagen W, Tian-Xin X, Aiping L, Jia-Ming L, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020. Published on line Mar 19 doi: 10.1016/S1473-3099(20)30232-2.
27. Li W, Moore M, Vasilieva N, Sui J, Wong S, Berne M et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003; 426 (6965): 450–454. Doi: 10.1038/nature02145
28. Chen Y, Guo Y, Pan Y, Zhao A. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020 Feb 17. Doi: 10.1016/j.bbrc.2020.02.071
29. Walls A, Park Y, Tortorici M, Wall A, McGuire A, Velesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020 Mar 9 doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058
30. Letko F, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol* 2020. Feb 24: 1–8. doi: 10.1038/s41564-020-0688-y
31. Jia H, Look D, Shi L, Hickey M, Pewe L, Netland J et al. ACE2 Receptor Expression and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection Depend on Differentiation of Human Airway Epithelia. *J Virol* 2005; 79(23): 14614–14621. doi: 10.1128/JVI.79.23.14614-14621.2005.
32. Saule P, Trauet J, Dutriez V, Lekeux V, Dessaint J, Labalette M. Accumulation of memory T cells from childhood to old age: Central and effector memory cells in CD4+ versus effector memory and terminally differentiated memory cells in CD8+ compartment. *Mech Age Develop*. 2005; 127(3):274-281 DOI: 10.1016/j.mad.2005.11.001
33. Herold S, Steinmueller M, Von Wulffen W, Cakarova L, Pinto R, Pleschka S et al. Lung epithelial apoptosis in influenza virus pneumonia: the role of macrophage-expressed TNF-related apoptosis-inducing ligand. *J Exp Med* 2008; 205 (13): 3065-3077
34. Kim K, Zhao J, Auh S, Yang X, Du P, Tang H. Adaptive immune cells temper initial innate responses. *Nat Med* 2007; 13(10): 1248-1252
35. Zornetzer G, Frieman M, Rosenzweig E, Korth M, Page C, Baric R. Transcriptomic analysis reveals a mechanism for a profibrotic phenotype in STAT1 knockout mice during severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J Virol* 2010; 84(21): 11297–11309
36. Page C, Goicochea L, Matthews K, Zhang Y, Klover P, Holtzman M et al. Induction of alternatively activated macrophages enhances pathogenesis during severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J Virol* 2012; 86(24): 13334–13349
37. Abou-Ismaïl M, Diamond A, Kapoor S, Arafah Y, Nayak L. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. *Thrombosis Research* 194 (2020) 101–115. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.06.029>
38. Jiang Y, Xu J, Zhou C, Wu Z, Zhong S, Liu J et al. Characterization of cytokine/chemokine profiles of severe acute respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(8): 850–857

## MANIFESTACIONES CUTÁNEAS ASOCIADAS A COVID-19 EN EDAD PEDIÁTRICA

Myriam Raquel González-Oviedo (1)

### Resumen

Las manifestaciones cutáneas en pacientes pediátricos con COVID-19 parecen estar relacionadas con la presencia del virus directamente en la piel o como consecuencia del efecto que su invasión produce en órganos y sistemas. Recientes estudios han puesto en evidencia partículas virales en el epitelio de glándulas eccrinas y en el endotelio vascular de piel de pacientes pediátricos con clínica de pernio. El diagnóstico precoz de signos cutáneos asociados al SARS-CoV-2 (exantema, enantema, urticaria, pernio, entre otros), el planteamiento de diagnósticos diferenciales con patologías frecuentes en edad pediátrica y su tratamiento oportuno, evitarán complicaciones graves y permitirá frenar la propagación del virus.

**Palabras clave:** COVID-19, SARS-CoV-2, pacientes pediátricos, signos cutáneos, piel infantil

### COVID-19: CUTANEOUS MANIFESTATIONS IN CHILDREN

#### Summary:

Skin lesions in children with COVID-19 appear to be related to the presence of the virus directly in the skin or as a consequence of the effect that its invasion produces in organs and systems. Viral particles have been evidenced in the epithelium of eccrine glands and in the vascular endothelium of the skin of pediatric patients with symptoms of pernio. The early diagnosis of skin signs associated with SARS-CoV-2 (rash, enanthema, urticaria, pernio, among others), the approach of differential diagnoses with frequent pathologies in the pediatric age and their timely treatment, will avoid serious complications and will allow to stop the spread of the virus.

**Key words:** COVID-19, SARS-CoV-2, pediatric dermatology, skin lesions, children skin

## INTRODUCCIÓN

Si bien desde finales del 2019 ya China había reportado casos de neumonía en la ciudad de Wuhan, no fue sino hasta el 11 de marzo de 2020, debido a la propagación de la enfermedad y a su gravedad, que la Organización Mundial de la Salud (OMS) caracterizó a la COVID-19 como una pandemia. A pesar de 9 meses de investigaciones a nivel global, el SARS-CoV-2 continúa siendo enigmático. Los estudios reportados en relación a las manifestaciones cutáneas evidenciadas durante la pandemia, en posibles contactos, o en pacientes asintomáticos y en aquellos que expresan la enfermedad, continúan siendo controversiales. Lo que hoy se afirma mañana se puede negar.

El incremento diario de publicaciones científicas sobre Covid-19 basadas en investigaciones, reportes de casos aislados o series de pacientes y su difusión en las redes es algo sin precedentes y va a pasos agigantados como la misma pandemia que los genera. Ya se han publicado estudios bibliométricos que evalúan la producción científica y las diferentes áreas del conocimiento que sobre COVID-19 se tienen con la finalidad de fortalecer la toma de decisiones basadas en evi-

dencia científica y por ende abordar con mayor precisión esta pandemia y sus repercusiones sobre el planeta (1). El ritmo de crecimiento a nivel global era de “500 publicaciones diarias en los últimos días y la producción se duplica cada 15 días. Tres de cada cuatro publicaciones sobre Covid-19 están disponibles en acceso abierto. Estas cifras exigen una respuesta de los profesionales de la información y una explosión de información sin precedentes que nos sitúa en el centro de la pandemia informativa” (2).

Comparativamente son pocos los artículos específicos sobre manifestaciones cutáneas en edad pediátrica, sobre todo en la Región de las Américas. En Venezuela hasta finales de agosto de 2020, no existían publicaciones sobre manifestaciones dermatológicas asociadas a COVID-19 en niños durante el transcurso de esta pandemia. La revisión sistemática publicada por Hoanga (3) incluyó 7.780 pacientes pediátricos y en ella solo se mencionan “rash y conjuntivitis” como síntomas eventuales de piel y mucosas.

### CLASIFICACIÓN DE LESIONES CUTÁNEAS RELACIONADAS CON COVID-19

A la fecha solo se dispone de casuísticas en adultos que agrupan a los pacientes COVID-19 de acuerdo a las manifestaciones cutáneas presentadas, como quiera que es una enfermedad noble y que la pandemia está en pleno desarrollo se considera relevante su inclusión en esta revisión por los hallazgos clínicos y la clasificación propuesta. El estudio espa-

(1) Pediatra, Dermatólogo pediatra  
Clínica Wellcare Médica. Madrid – España

Autor correspondiente:  
Myriam Raquel González Oviedo  
Teléfono: +34 617 62 70 39 / Correo: myrago@hotmail.com

ñol liderado por Galván y col. (4) describe cinco patrones clínicos de presentación, basados en la observación de 375 casos diagnosticados como COVID-19 durante el pico de la pandemia en España. La mayoría de los pacientes pueden ser clasificados dentro de estos grupos, aunque en algunas ocasiones los síntomas pueden superponerse.

375 casos (1 categoría/paciente)

- Grupo 1: lesiones acrales similares a sabañones (n= 71, 19 %)

Eritema, edema, vesículas o pústulas y áreas purpúricas que afectan generalmente de forma asimétrica a manos y pies, sobre todo a pacientes más jóvenes, con pronóstico poco grave. Duración media de 12 días y aparición tardía durante el curso de la COVID-19

- Grupo 2: patrón vesiculoso (n= 34, 9 %)

Lesiones monomórficas de tamaño variable observadas principalmente en el tronco. Pueden afectar extremidades, algunas con contenido hemorrágico. A diferencia de la varicela estas vesículas no son pleomórficas. Afecta pacientes de edad media, gravedad intermedia. Duración promedio 10 días. Aparece antes o a la par de los síntomas generales de la infección por SARS-CoV-2.

- Grupo 3: patrón urticariforme (n= 73, 19 %)

A predominio de tronco o dispersas y pueden afectar las palmas. Aparecen junto con otros síntomas, duración media 6 a 8 días y los pacientes presentan condiciones más graves.

- Grupo 4: patrón maculo papuloso (n= 176, 47 %)

Algunos con distribución perifolicular y distintos grados de descamación, descritas como pitiriasis rosada. Pueden asociar lesiones purpúricas puntiformes o de mayor tamaño así como pápulas infiltradas en extremidades, principalmente en dorso de manos, de aspecto pseudovesicular semejante al eritema elevado diutinum o eritema multifforme. Duración de 8 a 9 días en promedio y pacientes en condiciones más graves.

- Grupo 5: livedo-necrosis (n=21, 6%)

Este grupo presentó diferentes grados de lesiones que sugirieron enfermedad vascular oclusiva, incluyendo áreas de isquemia troncal o acral. Eran pacientes mayores y más graves (mortalidad del 10 %).

Otro estudio retrospectivo realizado en Francia (18 de marzo al 9 de abril de 2020) por de Masson y col. (5) describe patrones similares:

277 casos (varias categorías/paciente)

- Erupciones acrales (n= 142, 80%)
- Erupciones vesiculosas (n= 41, 15 %)
- Erupciones urticariales (n= 26, 9 %)
- Erupciones morbiliformes (n= 25, 9 %)
- Petequial (n= 7, 3 %)
- Livedo reticularis (n=4, 1 %)
- Otros (n= 41, 15 %)

#### **Fisiopatología de las lesiones dermatológicas asociadas al SARS-CoV-2**

Se han planteado algunas hipótesis:

- Respuesta inmunitaria frente a nucleótidos virales: lesiones vesiculosas, maculopapulares, urticariformes
- Secundarias a la infección sistémica (vasculitis y trombosis): perniosis, livedo reticularis, necrosis.

Además de ha observado aumento en la susceptibilidad a reacciones inducidas por fármacos (6).

#### **¿Qué hay de nuevo en las manifestaciones cutáneas en niños?**

Si bien el trabajo español de Galván y colaboradores es un referente bibliográfico, este no incluyó pacientes pediátricos. Sin embargo existen hallazgos similares referenciados por dermatólogos dedicados a evaluar niños, pediatras y médicos de familia, quienes reportan pacientes con características similares a exantemas víricos tipo dengue, megaloeritema por parvovirus, lesiones semejantes a la pitiriasis rosada de Gibert y en ocasiones lesiones vasculares indeterminadas, entre otras manifestaciones cutáneas en pacientes con o sin test positivos para COVID-19 pero con antecedente de exposición al virus.

Otras lesiones descritas en niños han sido: livedo reticularis en muslos generalmente unilaterales, pseudoangiomatosis eruptiva, perniosis y el síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico asociado a SARS-Cov-2, entre otras.

#### **Perniosis o sabañones**

En España las lesiones de perniosis también conocidas como sabañones, que usualmente son vistas en épocas de frío, esta vez se presentaron durante el pico más alto de la pandemia, en primavera y con temperaturas relativamente elevadas, además afectando a varios miembros de una misma familia, algunos incluso familiares del personal sanitario.

Apoyando la asociación de estas lesiones con el coronavirus está el hecho que esta entidad es muy poco frecuente en niños, que muchos casos se presentaron en varios miembros de un mismo grupo familiar, algunos con PCR y serologías positivas, que en ocasiones asociaban sintomatología leve de COVID-19, además que las características morfológicas de las lesiones fueron peculiares y asimétricas, habiéndose confirmado partículas virales en muestras de piel.

Sin embargo otros autores no han podido demostrar el virus en las biopsias de piel analizadas, planteándose posible superposición de infecciones virales, traumatismos y/o predisposición genética pues no en todos los países se han presentado casos de perniosis.

Kordoro y col. (7), reportaron una serie de 6 pacientes adolescentes, previamente sanos, 3 hermanos por familia de 2 familias no relacionadas, que en el lapso de 48 horas presentaron lesiones acrales similares a perniosis en el contexto de más de 30 pacientes similares quienes fueron evaluados durante la misma semana (abril 2020). Los pacientes tenían síntomas leves de infección viral de vías respiratorias superiores o contacto con personas sintomáticas 1 a 2 semanas antes de la erupción. Las biopsias de piel de los 6 casos estudiados

mostraron histología similar a perniosis idiopática, con infiltrado inflamatorio linfocítico sin evidencia de tromboembolismo o vasculitis por complejos inmunes. La PCR y serología para SARS-CoV-2 fueron negativas, las mismas se realizaron entre 1 y 2 semanas después de los síntomas respiratorios o la exposición al contacto.

### ¿Qué ocurre realmente en la piel?

El análisis de biopsias y necropsias ha permitido demostrar la presencia de:

- Microtrombos, infiltrados inflamatorios perivasculares, extravasación de glóbulos rojos, daño epidérmico y acúmulos de células de Langerhans en la epidermis
- Se ha planteado la hipótesis que el daño epidérmico primario no lo produce el virus sino que es ocasionado por una respuesta inmunitaria ante el mismo
- El virus ha podido ser demostrado (partículas víricas) no solo en tejido pulmonar sino también en el endotelio vascular de la dermis y en el epitelio de las glándulas ecrinas (8,9).

### Demostración del virus SARS-CoV-2 en piel

El grupo español conformado por el Dr. Antonio Torrelo (10) del Servicio de Dermatología del Hospital Niño Jesús en conjunto con el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital 12 de Octubre y de la Fundación Jiménez Díaz (todos en Madrid) con la finalidad de describir las características histopatológicas de los sabañones COVID-19 y explorar la presencia de SARS-CoV-2 en la piel, realizaron una investigación la cual puso en evidencia al virus en las células endoteliales de 7 pacientes pediátricos (de ambos sexos y entre 11 – 17 años de edad) con sabañones o perniosis (Fig. 1), a quienes realizaron biopsias durante el pico de la pandemia al haberse diagnosticado más de 30 casos similares en pocos días, en la urgencia de ese hospital (abril 2020).

Se demostró vasculitis linfocítica con edema endotelial, necrosis fibrinoide y trombosis. Se puso de manifiesto púrpura, inflamación linfocítica perivascular superficial y profunda con acentuación periecrina, edema y daño leve de la interfaz



Fig. 1 (a,b,c y d)

vacuolar. La inmunohistoquímica del SARS-CoV-2 fue positiva en células endoteliales y epiteliales de las glándulas ecrinas. Además hubo registro con microscopía electrónica de partículas virales en el citoplasma de células endoteliales (Fig. 2 a - d).

Demostrar estas partículas virales en el epitelio glandular ecrino y en el endotelio de vasos dérmicos en piel de niños y adolescentes con sabañones y la evidencia histológica de daño vascular apoya una relación causal atribuida al SARS-CoV-2 y permiten concluir que las lesiones forman parte del espectro de la enfermedad COVID-19. Para los autores este daño endotelial puede ser clave en la patogenia microangiopática en pacientes graves afectados por este coronavirus.

En contraposición, Roca-Ginés y col. (11) del Hospital Universitario La Fe, en Valencia (España) publican en JAMA los resultados de su investigación cuyo objetivo fue determinar el posible origen de las lesiones compatibles con diagnóstico clínico de perniosis. Incluyeron 20 pacientes pediátricos con edades entre 1 y 18 años, de los cuales ninguno presentó alteraciones hematológicas ni serológicas notables, además los anticuerpos contra el SARS-CoV-2 fueron negativos. Las biopsias realizadas a 6 de estos pacientes confirmaron histológicamente la perniosis pero no encontraron evidencia que apoye al SARS-CoV-2 como inductor de la infección.

### Síndrome Multisistémico Inflamatorio Pediátrico Temporalmente asociado a SARS-CoV-2

En la edición anterior del Consenso Afectación Sistémica del COVID-19 en el apartado sobre manifestaciones cutáneas asociadas a la enfermedad, Nassiff y col. (12) hacen referen-

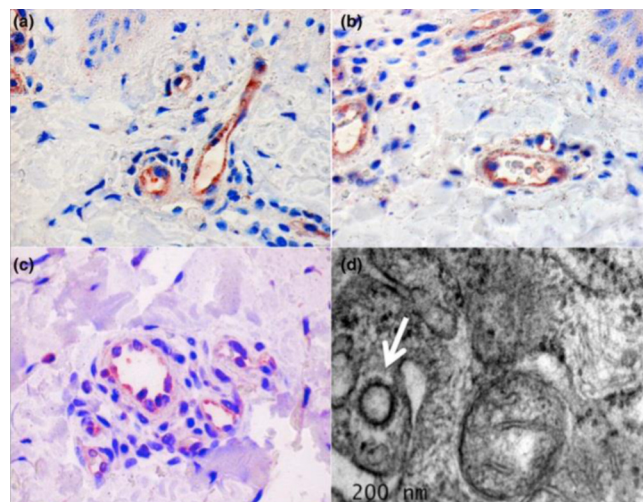


Fig. 2 (a – c). Positividad granular citoplasmática para la proteína de pico del SARS-CoV-2 en células endoteliales (inmunohistoquímica, aumento original  $\times 400$ ). (d) Imagen ultraestructural de una célula endotelial con partículas similares a coronavirus compatibles con SARS-CoV-2 (flecha), junto a una mitocondria para comparar el tamaño (microscopía electrónica,  $\times 60\,000$ ).

cia a la, para entonces, reciente aparición de casos con presentación clínica similar a Enfermedad de Kawasaki (EK) y que se describieran en su momento como Kawasaki Like Disease (13,14,15).

Trabajos a posteriori han demostrado diferencias significativas con la EK, el síndrome de shock por EK y el síndrome de shock tóxico, por lo que esta entidad se define hoy día como Síndrome Multisistémico Inflamatorio Pediátrico Temporalmente asociado con SARS-CoV-2 o PIMS-TS por sus siglas en inglés (16).

Whittaker y col. (17) reportaron una serie de 58 niños hospitalizados, con criterios de PIMS-TS. La mediana de edad fue de 9 años (3 meses-17 años), 20 niñas (34%) y 40 niños (69%) de raza negra o asiática. La mayoría previamente estaban sanos, 7 tenían comorbilidades (3 con asma, 1 con neurodiscapacidad, 1 con epilepsia, 1 con rasgo de células falciformes y 1 con alopecia). Todos cursaron con fiebre persistente durante 3 - 19 días y dolor de garganta (n = 6 [10%]), cefalea (n = 15 [26 %]) y dolor abdominal (n = 31 [53 %]). A nivel de piel y mucosas presentaron: erupciones eritematosas (1 con lesiones purpúricas) en 30 (52%), inyección conjuntival en 26 (45 %), linfadenopatías en 9 (16 %), lesión de mucosas y labios rojos agrietados en 17 (29 %) y edema de manos y pies en 9 (16 %). Ingresaron en cuidados intensivos 29 pacientes (50 %) y 13 (22 %) desarrollaron insuficiencia renal aguda. En 27 (47 %) se requirió apoyo inotrópico por haber presentado shock y 25 pacientes (43 %) requirieron soporte respiratorio con ventilación mecánica.

Importante resaltar que la Organización Mundial de la Salud (OMS) en conjunto con los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de EEUU y Europa (16) realizaron definiciones para este trastorno inflamatorio infantil surgido durante la pandemia de COVID-19, esto después de la alerta inicial del Servicio Nacional de Salud del Reino Unido y de la publicación de la definición de PIMS-TS del Royal College of Pediatrics and Child Health (18). Las definiciones anteriores se habían elaborado sobre la base de un número limitado de casos no publicados, pero las realizadas por el CDC y la OMS incluyen evidencia de laboratorio sobre la exposición al SARS-CoV-2 o los antecedentes de contacto con el virus en el mes anterior (19).

### **Incidencia de lesiones cutáneas**

En términos generales aproximadamente un 20 % de los pacientes con COVID-19 presentan manifestaciones cutáneas. En niños se desconoce la incidencia real. A pesar de que la piel es el órgano más extenso del cuerpo humano y que en ella se expresa lo que acontece en la totalidad del organismo, pocos trabajos reportan los hallazgos cutáneos característicos asociados a COVID-19 en niños, como queda demostrado en series publicadas que han incluido entre 48 y 2.143 pacientes con edades medias de 7 y 13 años, sin que dentro de los manifestaciones clínicas descritas de incluyan lesiones de piel (20,21).

### **¿Qué hacer con el tratamiento de los pacientes que se han estado controlando con patología dermatológica no COVID-19?**

Al inicio de la pandemia debido a lo sorpresivo de la misma y por el colapso que produjo a nivel asistencial sanitario, so pena del desconocimiento ante la novel enfermedad, muchos servicios de dermatología y pediatría fueron utilizados (personal adscrito e infraestructura) para la atención de los pacientes afectados con COVID-19 o se suspendieron las consultas ambulatorias por temor al contagio que suponía para estos pacientes con patologías de base. Este retardo o “parálisis” en la atención especializada sobre todo de pacientes con patologías crónicas, proliferativas y autoinmunitarias, algunos bajo tratamiento inmunosupresor o con biológicos, derivó en el empeoramiento de las lesiones, reactivación de las mismas y el tener que comenzar “de novo” ciertos tratamientos. En este sentido la experiencia ha permitido recomendar controles estrechos y presenciales, si son imprescindibles, siempre bajo el estricto cumplimiento de las medidas de seguridad personales e institucionales anti COVID-19.

### **Efecto secundario al lavado frecuente de manos y utilización de soluciones antisépticas**

A medida que transcurre el tiempo y el imprescindible lavado de manos, uso de sustancias antisépticas como medidas preventivas frente al coronavirus se va haciendo rutinario en la población general y pediátrica, ha aumentado la incidencia de dermatitis de contacto irritativas como efectos secundarios y reaparecen o se intensifican otras patologías dermatológicas preexistentes.

La exposición solar puede provocar reacciones de hipersensibilidad o verdaderas quemaduras en piel asociadas a la aplicación de los geles hidroalcohólicos u otras sustancias con efecto antiséptico, además de la resequecedad que su uso y el lavado de manos frecuente provoca.

Si bien es cierto que inicialmente esta observación era casi exclusiva del personal sanitario, hoy día las dermatitis de manos y antebrazos, así como las lesiones faciales relacionadas al uso de mascarilla o tapaboca, se han incrementado en las consultas pediátricas y dermatológicas.

### **Lesiones de piel asociadas al uso de mascarilla, tapaboca o barbijo**

Llevar mascarilla es por ahora obligatorio a partir de los seis años de edad en algunos países como España, incluso en los colegios su uso debe ser permanente dentro del aula y durante el recreo o salidas al aire libre. Recientemente se han publicado recomendaciones que bajan la edad para el uso de mascarilla a los dos años cuando se está fuera del contexto familiar.

El uso frecuente de estas puede provocar dermatitis por fricción o de contacto irritativo, no solo en zonas de roce directo como la región malar, el puente nasal, la barbilla, área perioral (Fig. 3) sino también por el roce y presión de las



**Fig. 3 Dermatitis por mascarilla**

gomos o cintas de ajuste para el agarre detrás de las orejas, por lo que se recomienda en niños utilizar un soporte para sujeción occipital evitando el roce con los pabellones auriculares, que incluso pudieran llegar a deformarse.

Se ha descrito también aumento en la incidencia de lesiones acneiformes o el empeoramiento de acné, rosácea y dermatitis seborreica en adolescentes. Si aparecen lesiones como eritema o descamación, su uso deberá ser restringido y se evitará en lo posible la exposición en espacios públicos o con personas que no sean los convivientes, además de mantener la distancia de seguridad establecida preferiblemente de dos metros o más, mientras dure el tratamiento y mejore la sintomatología.

#### **Lesiones inducidas por el uso de guantes**

La utilización de guantes que inicialmente se había preconizado y que hoy día no se recomienda a la población general, ni de forma rutinaria, ha incrementado la incidencia de dermatitis de contacto irritativa en niños, sobre todo en pacientes con tendencia atópica o en alérgicos y en algunos casos reacciones de sensibilización a los productos empleados en su fabricación.

#### **RECOMENDACIONES**

Las lesiones de piel asociadas a COVID-19 en su mayoría desaparecen espontáneamente al cabo de 2 a 3 semanas, sin dejar secuelas, excepto aquellas que presentan necrosis que pudieran resultar en cicatrices posteriores. Por tanto el tratamiento es sintomático.

La evidencia de si los niños tienen más probabilidad de convertirse en mayores transmisores del virus no está clara, sin embargo se sabe que poseen menos receptores ACE-2 en sus pulmones que los adultos, por lo que al parecer estarían menos propensos. Sin embargo ante la sospecha clínica basada en exposición a riesgo, antecedente epidemiológico de

convivientes, signos y síntomas, deben realizarse pruebas confirmatorias (PCR o serología) aun en presencia únicamente de lesiones dermatológicas sugestivas o con sintomatología COVID-19 leve.

Mientras se confirma el diagnóstico y ante la sospecha de infección, el paciente debe permanecer en aislamiento preventivo, bajo observación y con tratamiento sintomático. Cabe resaltar que muchos países han adoptado los 10 días como los máximos de aislamiento en pacientes COVID-19 positivos.

Plantear realizar biopsia de piel cuando la evolución sea tórpida, el diagnóstico impreciso, con fines de investigación y siempre previo consentimiento informado de los padres o tutores.

Tener presente que esta infección vírica se presenta como una gran simuladora por lo que los diagnósticos diferenciales deben incluir otros exantemas virales, erupciones urticariformes, papulares, vasculíticas, toxicodermias, perniois de diversa etiología, entre otras.

Insistir en cuidados generales de piel y de la cavidad oral (buen y frecuente cepillado dental y de la lengua). Recomendar sustitutos de jabón para el aseo diario, además de mantener hidratada la piel e insistir en la protección solar.

En casos necesarios el tratamiento debe ser sintomático ya que la resolución de mayoría de las lesiones suele ser espontánea y de corta duración sin dejar secuelas. En algunos casos y bajo supervisión del médico tratante, pediatra o dermatólogo pediatra, estarían indicados reparadores cutáneos, corticoides tópicos (no recomendados en dermatitis perioral de ninguna etiología), antihistamínicos vía oral (nunca antihistamínicos tópicos por la posibilidad de fotosensibilización), entre otros.

Debido a lo controversial de algunas publicaciones es evidente la necesidad de continuar con la investigación para profundizar en la identificación del virus en las lesiones cutáneas y su correlación clínico patológica con la finalidad de contrarrestar el efecto de esta novel enfermedad que hoy por hoy continúa como pandemia cobrando vidas y dejando secuelas físicas, psicológicas, económicas y también ambientales alrededor del planeta.

#### **REFERENCIAS**

1. Hossain MM. Current status of global research on novel coronavirus disease (COVID-19): a bibliometric analysis and knowledge mapping [version 1; peer review: awaiting peer review]. *F1000Research* 2020, 9:374. [Citado 16 septiembre 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.12688/f1000research.23690.1>
2. Torres-Salinas, D. Ritmo de crecimiento diario de la producción científica sobre Covid-19. Análisis en bases de datos y repositorios en acceso abierto. *El profesional de la información*, Vol. 29 Núm. 2; 2020 [Citado 25 agosto 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.3145/epi.2020.mar.15>
3. Hoanga A, Choratha K, Moreirab A, Evansa M, Burmeister-Mortona, Burmeistera F, et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review. *EClinicalMedicine*, ISSN: 2589-

- 5370, Vol: 24; 100433. [Citado 16 septiembre 2020]. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(20\)30177-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(20)30177-2/fulltext)
4. Galván Casas C, Catalá A, Carretero Hernandez G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol* 2020; 183:71–77. [Citado 28 agosto 2020]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/bjd.19163>
  5. de Masson A, Bouaziz JD, Sulimovic L, Cassius C, Jachiet M, Ionescu MA, et al. Chilblains is a common cutaneous finding during the COVID-19 pandemic: A retrospective nationwide study from France. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83(2):667-670. DOI:10.1016/j.jaad.2020.04.161
  6. Suchonwanit P, Leerunyakul K, Kositkuljorn C. Cutaneous manifestations in COVID-19: Lessons learned from current evidence. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 83(1):e57-e60. doi:10.1016/j.jaad.2020.04.094
  7. Kordoro KM, Reynolds SD, Wattier R, McCalmont TH. Clustered cases of acral pernio: Clinical features, histopathology, and relationship to COVID-19. *Pediatr Dermatol*. Internet 2020; 37: 419– 423. [Citado 26 agosto 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/pde.14227>
  8. Gianotti R, Zerbi P, Dodiuk-Gad, RP. Clinical and histopathological study of skin dermatoses in patients affected by COVID-19 infection in the Northern part of Italy Crossref. *DSJournal*. 2020; 98 (2): 141-143. [Citado 16 septiembre 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/J.JDERMS-CI.2020.04.007>
  9. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID -19 infection: a report of five cases. *Transl Res*. 2020; 98:141-143. [Citado 16 septiembre 2020]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2020.04.007>
  10. Colmenero I, Santonja C, Alonso-Riaño M, Noguera-Morel L, Hernández-Martín A, Andina D, et al. SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of seven paediatric cases. *Br J Dermatol*. 2020; [Citado 16 septiembre 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/bjd.19327>
  11. Roca-Ginés J, Torres-Navarro I, Sánchez-Arráez J, Abril-Pérez C, Sabalza-Baztán O, Pardo-Granell S, et al. Assessment of Acute Acral Lesions in a Case Series of Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Dermatol*. Published online June 25, 2020. doi:10.1001/jamadermatol.2020.2340
  12. Nassiff Y, Mantilla S, Rodríguez L, González-Oviedo MR. Manifestaciones cutáneas asociadas a COVID-19 en la edad pediátrica. *Arch Venez Pueric Pediatr*. Internet 2020; Vol 83 – Suplemento 2: 55-59. [Citado 26 agosto 2020]. Disponible en: <http://intelego-eu.com/wp-content/uploads/2020/06/AVPP-Sup-2-Consenso-Vzlano-sobre-manifestaciones-sistemicas-de-ls-COVID-19.pdf>
  13. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Outbreak of Kawasaki disease in children during COVID-19 pandemic: a prospective observational study in Paris, France. Preprint COVID-19 SARS-CoV-2 de MedRxiv. [Citado 27 agosto 2020]. Disponible en: medRxiv 2020.05.10.20097394; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.10.20097394>
  14. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 2020; 395:1771-1778
  15. Viner RM, Whittaker E. Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic comment. *Lancet*. Published online May 13, 2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)31129-6
  16. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones C, Shah P, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020; 324(3):259–269.doi:10.1001/jama.2020.10369
  17. European Centre for Disease Prevention and Control. Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2 infection in children – 15 May 2020. ECDC: Stockholm; 2020. [Citado 21 agosto 2020]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/paediatric-inflammatory-multisystem-syndrome-and-sars-cov-2-rapid-risk-assessment#no-link>
  18. Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19.[Citado 21 agosto 2020]. Disponible en: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19>
  19. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones C, Shah P, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020; 324(3):259–269.doi:10.1001/jama.2020.10369
  20. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics* 2020; 145 (6) e20200702; [Citado 27 agosto 2020]. DOI: 10.1542/peds.2020-0702
  21. Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, Riggs BJ, Ross CE, McKiernan CA, et al. Characteristics and Outcomes of Children With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units. *JAMA Pediatr*. Published online May 11, 2020. [Citado 27 agosto 2020]. Disponible en: doi:10.1001/jamapediatrics.2020.1948

## VACUNAS FRENTE AL SARS-COV-2. PROGRESOS EN SU LOGRO

Juan Carrizo-Chuecos (1), José Levy Mizrahi (2), Jacqueline de Izaguirre (3)

### RESUMEN

La identificación del nuevo coronavirus denominado 2019-nCoV se realizó en forma rápida. El análisis filogenético reveló que el virus pertenece al Betacoronavirus género de la familia Coronaviridae, al subgénero Sarbecovirus. El 2019-nCoV es más similar a dos cepas de coronavirus derivadas de murciélagos, bat-SL-CoVZC45 y bat-SL-CoVZXC21, que a los coronavirus conocidos que infectan a humanos, incluido el virus que causó el brote de SARS de 2003. La necesidad de desarrollar rápidamente una vacuna contra el SARS-CoV-2 llega en un momento de explosión en el conocimiento científico básico, incluso en áreas como la genómica y la biología estructural. Dentro de la estructura del virus, la proteína de la espiga (S) ubicada en la envoltura es la que media la unión del receptor de la célula y la fusión de la membrana, lo que es crucial para determinar el tropismo del hospedador y la capacidad de transmisión. La proteína S es el objetivo principal para el desarrollo de la vacuna COVID-19. Por eso han entrado en actuación nuevas plataformas de desarrollo y fabricación. Entre las que tienen mayor potencial de velocidad se encuentran las plataformas basadas en ADN, ARN y vacunas de subunidades recombinantes. La presente revisión tiene como objetivo mostrar los proyectos más avanzados para esta fecha (agosto de 2020) para lograr la obtención de la o las vacunas rápidas en fabricarse: Vacuna WIV04, Vacuna CoronaVac, Vacuna mRNA-1273, Vacuna AZD1222 / Covishield, Vacuna Ad5-nCoV, Vacuna BNT162.

**Palabras clave:** Coronavirus. Vacunas COVID19. Pandemia COVID-19

### SARS COV-2 VACCINES PROGRESS UP TO DATE

### SUMMARY

Fast was the identification of the new coronavirus called 2019-nCoV. Phylogenetic analysis revealed that the virus belongs to the Betacoronavirus genus of the Coronaviridae family, to the subgenus Sarbecovirus. 2019-nCoV is more similar to two bat-derived coronavirus strains, bat-SL-CoVZC45 and bat-SL-CoVZXC21, than it is to the known coronaviruses that infect humans, including the virus that caused the 2003 SARS outbreak. The need to rapidly develop a vaccine against SARS-CoV-2 comes at a time of explosion in basic scientific knowledge, including in areas such as genomics and structural biology. Within the virus structure, the spike protein (S) located at the cover is the one that mediates cell receptor binding and membrane fusion, which is crucial in determining host tropism and ability of transmission. Protein S is the main target for the development of the COVID-19 vaccine. That is why new development and manufacturing platforms have come into operation. Among those with the greatest potential for speed are platforms based on DNA, RNA and recombinant subunit vaccines. The objective of this review is to show the most advanced projects for this date, August 2020, to obtain the rapid vaccine (s) to be manufactured: WIV04 Vaccine, CoronaVac Vaccine, mRNA-1273 Vaccine, AZD1222 / Covishield Vaccine, Ad5 Vaccine -nCoV, Vaccine BNT162.

**Key words:** Coronavirus, Vaccines COVID19 Vaccines, COVID19 pandemic.

### INTRODUCCIÓN

La necesidad de desarrollar rápidamente una vacuna contra el SARS-CoV-2 llega en un momento de explosión en el conocimiento científico básico, incluso en áreas como la genómica y la biología estructural, que está apoyando una nueva era en el desarrollo de vacunas. Durante la última década, se pidió a la comunidad científica y a la industria de las vacunas que respondieran con urgencia a las epidemias de in-

fluenza H1N1, Ébola, Zika y ahora SARS-CoV-2. Se desarrolló una vacuna contra la influenza H1N1 con relativa rapidez, en gran parte porque la tecnología de la vacuna contra la influenza estaba bien desarrollada y los reguladores clave habían decidido previamente que las vacunas fabricadas con plataformas basadas en huevos y células podrían obtener una licencia según las reglas utilizadas para un cambio de cepa.

Las epidemias de SARS y Zika terminaron antes de que se completara el desarrollo de una vacuna. El desarrollo de una vacuna contra el Ébola por parte de la Agencia de Salud Pública de Canadá estaba en suspenso cuando comenzó el brote de Ébola de 2013-2016 (1). La epidemia del virus del Ébola en África occidental en 2013-2016 fue un punto de inflexión; mientras que los brotes anteriores del virus del Ébola habían provocado varios cientos de casos en áreas confinadas, esta epidemia provocó cerca de 30.000 casos en diez países y tardó más de tres años en controlarse (2).

Toda esta experiencia ha permitido la aparición de nuevas tecnologías en vacunas a una gran velocidad y con prometedoros resultados en cuanto a la inmunidad y seguridad de las mis-

1. Pediatra Neonatólogo. Miembro de la Comisión de Inmunizaciones de la Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría. Universidad del Zulia. Maracaibo
2. Pediatra. Miembro de la Comisión de Inmunizaciones de la Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría. Centro Médico Docente La Trinidad. Caracas
3. Pediatra Infectólogo. Miembro de la Comisión de Inmunizaciones de la Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría. Policlínica Metropolitana. Caracas

Autor correspondiente:

Dr. Juan Carrizo Chuecos

Teléfono: +1 (786) 760 3071 Correo: carrizotercero@gmail.com



mas. De tal manera que el virus que ha provocado la reciente pandemia del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), y que ha estado causando números significativos de mortalidad y morbilidad ha generado que aparezcan rápidamente estudios para saber sobre este patógeno (3).

Lu, Roujian y colaboradores (Febrero 2020) identificaron al nuevo coronavirus denominado 2019-nCoV. El análisis filogenético reveló que el virus pertenece al género Betacoronavirus de la familia Coronaviridae, al subgénero Sarbecovirus. El virus 2019-nCoV es más similar a dos cepas de coronavirus derivadas de murciélagos, bat-SL-CoVZC45 y bat-SL-CoVZXC21, que a los coronavirus conocidos que infectan a humanos, incluido el virus que causó el brote de SARS de 2003 (4).

Es un virus de ARN monocatenario con envoltura que contiene un genoma de 30 kb con 14 marcos de lectura abiertos que incluyen cuatro proteínas de estructura viral principal: pico (S), membrana (M), envoltura (E) y nucleocápside (N) proteínas (3).

Las secuencias del gen S de los aislados de SARS-CoV-2 tienen una identidad de secuencia de nucleótidos del 93,1% con *Rhinolophus affinis* murciélago coronavirus RaTG13, pero solo menos del 75% de identidad de secuencia de nucleótidos con el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV). Las secuencias virales S del SARS-CoV-2 en comparación con el SARS-CoV tienen tres inserciones cortas adicionales en el dominio N-terminal, y cuatro de cada cinco cambios de residuos clave en el motivo de unión al receptor del dominio de unión al receptor de la proteína S (RBD) (3). Aunque tanto el SARS-CoV-2 como el SARS-CoV comparten el mismo receptor celular humano, la enzima convertidora de angiotensina II, el SARS-CoV-2 parece transmitirse más fácilmente de persona a persona (4).

La proteína de la espiga (S) de la envoltura es la que media la unión del receptor celular y la fusión de la membrana lo que es crucial para determinar el tropismo del hospedador y la capacidad de transmisión (5). La proteína S es el objetivo principal para el desarrollo de la vacuna COVID-19, que se basa principalmente en la obtención de anticuerpos neutralizantes del virus (3-5).

Como es un virus ARN, la tasa de evolución media de los coronavirus es de aproximadamente 10<sup>-4</sup> sustituciones de nucleótidos por sitio por año, con mutaciones que surgen durante cada ciclo de replicación. Sin embargo, a medida que el virus se transmite a más personas, se necesita una vigilancia constante de las mutaciones que surgen (4). Esta condición pudiera ser un escollo para dar con una vacuna definitiva.

Las revisiones de la experiencia con la vacuna H1N1 han subrayado la necesidad de nuevas plataformas de desarrollo y fabricación que puedan adaptarse fácilmente a nuevos patógenos, ya varias en desarrollo. Entre las que tienen mayor potencial de velocidad se encuentran las plataformas basadas en ADN y ARN, seguidas de las destinadas a desarrollar vacunas de subunidades recombinantes, partículas similares a virus

(VLP), péptidos, vectores virales (replicantes y no replicantes), proteínas recombinantes, virus vivos atenuados y virus inactivados. Las vacunas de ARN y ADN se pueden preparar rápidamente porque no requieren cultivo ni fermentación, sino que utilizan procesos sintéticos. Incluso con plataformas novedosas, el desarrollo de la vacuna contra el SARS-CoV-2 plantea desafíos (1,2,6):

- ✓ Primero, aunque la proteína de pico del virus es un inmunógeno prometedor para la protección, optimizar el diseño del antígeno es fundamental para asegurar una respuesta inmune óptima (1).
- ✓ En segundo lugar, la experiencia preclínica con candidatos a vacunas para el SARS y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) ha suscitado preocupaciones sobre la exacerbación de la enfermedad pulmonar, ya sea directamente o como resultado de una mejora dependiente de anticuerpos. Tal efecto adverso puede estar asociado con una respuesta de células T auxiliares tipo 2 (Th2). Por lo tanto, será fundamental realizar pruebas en un modelo animal adecuado y un control riguroso de la seguridad en los ensayos clínicos (1,2).
- ✓ En tercer lugar, aunque se pueden inferir correlaciones de protección a partir de la experiencia con las vacunas contra el SARS y el MERS, aún no se han establecido. Como ocurre con las infecciones adquiridas de forma natural, se desconoce la duración potencial de la inmunidad; de manera similar, no se sabe con certeza si las vacunas de dosis única conferirán inmunidad (1).

No es nada seguro que estas nuevas plataformas sean escalables o que la capacidad existente pueda producir cantidades aptas de vacuna lo suficientemente rápido. Por lo tanto, es fundamental que las vacunas también se desarrollen utilizando métodos probados y verdaderos, incluso si pueden tardar más en ingresar a los ensayos clínicos o dar lugar a una gran cantidad de dosis (1, 2, 6).

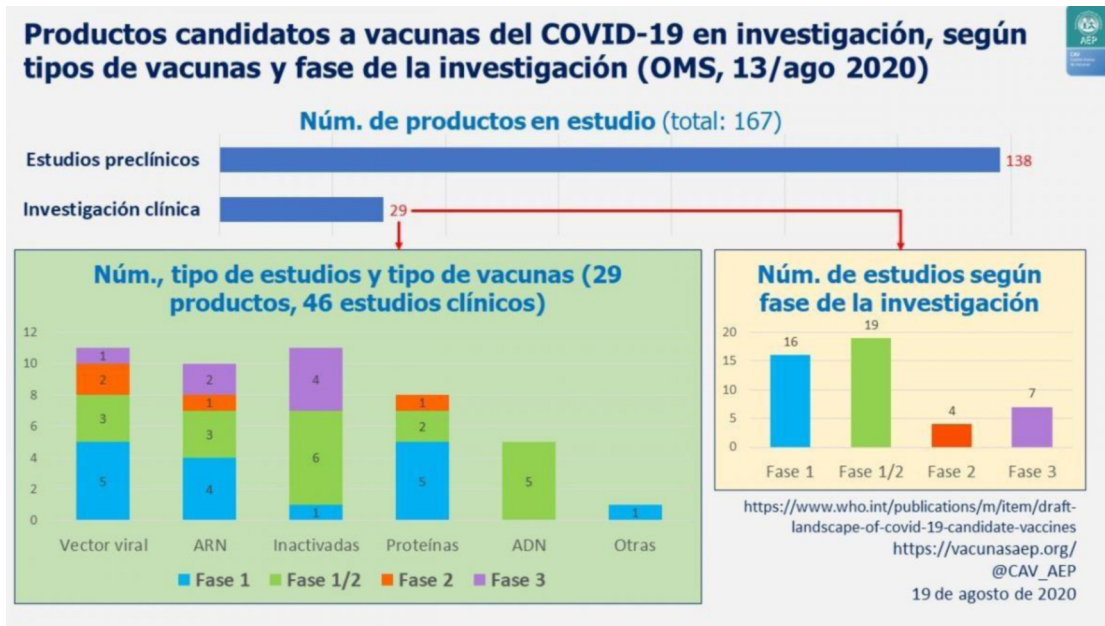
Según reporte de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en la actualidad existen 167 candidatas a vacunas en desarrollo contra el Covid-19; 138 en etapa de estudios preclínicos y 29 en etapa de ensayos clínicos. Todas ellas están compitiendo para producir una vacuna segura, eficaz, conseguir inmunidad frente a la enfermedad y así controlar la pandemia; las primeras candidatas aspiran a estar listas en octubre 2020 y comenzar a usarse a principios del año 2021 (7,8) (Tabla 1).

## FASES EN EL DESARROLLO DE UNA VACUNA

El desarrollo de una vacuna es un proceso largo y complejo que a menudo tarda de 10 a 15 años, e involucra la participación combinada de organizaciones públicas y privadas. El sistema actual para crear, probar y regular vacunas se creó durante el siglo XX, cuando los grupos involucrados estandarizaron sus procedimientos y reglamentos (6,9).

Estos organismos reguladores son: Estados Unidos, la

Tabla 1



Fuente: Organización Mundial de la Salud, 2020 (7)  
Asociación Española de Pediatría, 2020 (8)

FDA (Food and Drug Administration, por sus siglas en inglés) es la agencia gubernamental de Estados Unidos responsable de la regulación de alimentos, tanto para personas como para animales, medicamentos (humanos y veterinarios), cosméticos, aparatos médicos (humanos y animales), productos biológicos y derivados en donde se hace la solicitud de nuevos fármacos en investigación (IND; en la Unión Europea es la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) supervisa la regulación de vacunas y otras medicinas, y un comité de OMS hace recomendaciones para los productos biológicos utilizados a nivel internacional; muchos países han adoptado las normas de la OMS. Igualmente en cada jurisdicción existen los reguladores sanitarios específicos que pueden interactuar con los desarrolladores de los productos antes mencionados (9). En los tres organismos citados el desarrollo y las pruebas de las vacunas siguen un conjunto estandarizado de pasos muy similares en donde una vez superadas las etapas iniciales de Exploración y Estudios preclínicos, entran a la etapa de Ensayos clínicos que contempla las ya conocidas Fases 1, Fase 2 y Fase 3 (9, 10).

Es prudente recordar las exigencias de esta Fase 3 de los ensayos de la cual depende la aprobación de la vacuna candidata. Los prospectos de vacunas que tienen éxito en la Fase 2 avanzan a ensayos más grandes, que involucran de miles a decenas de miles de personas. Las pruebas de Fase 3 son aleatorias y doble ciego, e involucran la vacuna experimental que se prueba contra un placebo (el placebo puede ser una solución salina, una vacuna para otra enfermedad o alguna otra sustancia).

Una meta de la Fase 3 es evaluar la seguridad de la vacuna en un grupo grande de voluntarios. Algunos efectos secunda-

rios poco usuales podrían no ser evidentes en grupos más pequeños de personas que formaron parte de las fases anteriores; por ejemplo, suponga que un suceso adverso mayor pero de baja frecuencia, relacionado con una vacuna candidata, pudiera ocurrir en 1 de cada 10.000 personas, para detectar una diferencia significativa de un suceso de baja frecuencia, el ensayo tendría que haber incluido 60.000 sujetos, la mitad de ellos en el control o en el grupo sin vacuna, así lo afirman Plotkin y colaboradores (9).

La eficacia de la vacuna también se prueba si responde a los siguientes factores:

- ¿La vacuna candidata previene la enfermedad?
- ¿Previene la infección por el patógeno?
- ¿Conduce a la producción de anticuerpos u otros tipos de respuestas inmunológicas relacionadas con el patógeno? (10).

Si todo está bien; la calidad, la seguridad y la eficacia son de un nivel adecuado y el riesgo-beneficio se establece como positivo, entonces la vacuna es aprobada y está lista para ser comercializada (6, 7, 10). Los expertos estiman que un proceso de desarrollo de vacunas acelerado podría apresurar la comercialización de un candidato exitoso en aproximadamente 12-18 meses, eso, si el proceso transcurre sin problemas desde la concepción hasta la disponibilidad en el mercado.

### VACUNAS CANDIDATAS

La presente revisión tiene como objetivo mostrar dentro de los muchos proyectos para obtener la vacuna contra el Covid-19, los seis más avanzados, es decir los que están para la fecha de agosto de 2020 y de esta publicación en la Fase 3

de investigación y la expectativa de que las logradas estén basadas en buena ciencia y datos sólidos (1,6).

#### **A. Vacuna WIV04**

Patrocinador: Instituto de Productos Biológicos de Wuhan / Grupo Farmacéutico Nacional de China (Sinopharm) / Instituto de Virología de Wuhan. Institución: Centro Provincial de Henan para el Control y la Prevención de Enfermedades (11).

Plataforma: Vacuna inactivada y adyuvada con hidróxido de aluminio (WIV04) (6,12).

Antecedentes. Se dice que la candidata es la primera vacuna inactivada del mundo en entrar en un ensayo de Fase 3. Investigadores de Sinopharm y el Instituto de Virología de Wuhan de la Academia de Ciencias de China están desarrollando esta vacuna candidata (11).

#### **Detalles del estudio**

Han iniciado un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado en paralelo con placebo (ChiCTR2000031809, registro de ensayo) de individuos sanos a partir de los seis años de edad (11,12). En 1120 voluntarios en el ensayo de Fase 1/2 han recibido dos inyecciones de la vacuna en dosis bajas, medias o altas, o placebo, ya sea con 14, 21 o 28 días de diferencia. La tasa de seroconversión para el esquema de 14 y 21 días de la dosis media fue del 97,6%. A los 28 días, era del 100% (12).

Resultados: la vacuna ha mostrado una "fuerte respuesta de anticuerpos neutralizantes" en los ensayos de Fase 1/2 y baja tasa de reacciones adversas, según comunicado de China National Biotech Group (12).

Estado: se está llevando a cabo un ensayo de Fase 3 en los Emiratos Árabes Unidos. Sinopharm seleccionó a los Emiratos Árabes Unidos para los ensayos de la Fase 3, ya que la nación alberga a más de 200 nacionalidades (11).

#### **B. Vacuna CoronaVac**

Patrocinador: Sinovac Biotech / CoronaVac (anteriormente PICoVacc) / Institución: Investigación y desarrollo Co, Ltd de Sinovac .

Plataforma: vacuna de virus completos inactivada con formalina y con adyuvante de hidróxido de aluminio (alumbre) (13).

#### **Detalles del estudio**

Antecedentes: los resultados de estudios en animales mostraron "protección parcial o completa en macacos" expuestos al SARS-CoV-2 (14). Se realizó un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar la dosis óptima, la inmunogenicidad y la seguridad del CoronaVac de Fase 1/2. Se asignó aleatoriamente a un total de 600 adultos sanos de entre 18 y 59 años para recibir dos inyecciones de la vacuna del ensayo a una dosis de 3 µg / 0,5 ml o 6 µg / 0,5 ml, o placebo en esquema de 2 dosis 0-14 o 0-28. Para la evaluación de la seguridad, se recopilaron los eventos adversos solicitados y no solicitados después de cada vacunación dentro de los 7 días y 28 días, respectivamente (11).

Resultados: la vacuna tiene buena seguridad e inmunoge-

nicidad, con el 92,4% de los participantes que recibieron la dosis de 3 µg en un programa de 0-14 días y el 97,4% de los individuos que recibieron la dosis en un programa de 0-28 días lograron la seroconversión. Los resultados de los ensayos de fase 2/3 están publicados en el servidor de preimpresión medRxivindican (15).

Estado: Sinovac Biotech manifestó tener en marcha un ensayo de fase 3 en colaboración con el Instituto Butantan de Brasil y los planes de la empresa para inscribirse en torno a 9.000 pacientes en la industria de la salud (11).

#### **C. Vacuna mRNA-1273**

Patrocinador: Moderna / mRNA-1273 / Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID), parte del Institutos Nacionales de Salud (NIH) y la Autoridad de Investigación y Desarrollo Biomédico Avanzado (BARDA), parte de la Oficina del Asistente Secretario de Preparación y Respuesta de la Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE.UU.

Plataforma: ARNm de vacunas. Este producto utiliza el ARN mensajero para hacer que las células produzcan la proteína espiga del coronavirus, que es el antígeno principal que genera anticuerpos neutralizantes. Sintetizaron un ARNm de secuencia optimizada que codifica la proteína SARS-CoV-2 S-2P estabilizada por prefusión -de la proteína Spike (s)- in vitro. El ARNm se purificó mediante lavado por afinidad de oligo-dT y se encapsuló en una nanopartícula lipídica mediante un proceso de nanoprecipitación de gotas de etanol modificado (6, 11,14).

#### **Detalles del estudio**

Antecedentes: el mRNA-1273 fue desarrollado por la farmacéutica Moderna basándose en estudios previos de coronavirus relacionados, como los que causan el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS). Un ensayo de Fase 1 (NCT04283461) de 105 participantes sanos proporcionó la base para la solicitud de nuevos fármacos en investigación (IND) de Moderna, que fue revisada con éxito por la FDA y sentó las bases para las pruebas de fase 2. Se completó un ensayo de fase 2 de 600 participantes sanos que evaluaron niveles de dosis de la vacuna de 25 µg, 100 µg y 250 µg, y el mRNA-1273 avanzó a un ensayo de fase 3 (NCT04405076). Un ensayo de fase 3 de 30.000 participantes con alto riesgo de infección por SARS-CoV-2 que recibirán una dosis de 100 µg de mRNA-1273 o placebo y luego se les dará seguimiento durante hasta 2 años (ensayo COVE; NCT04470427) (16).

Resultados: muestra que el ARNm-1273 produjo con éxito títulos de anticuerpos neutralizantes en ocho [8] participantes que recibieron dosis de 25 µg o 100 µg. La respuesta fue dependiente de la dosis en 45 participantes en niveles de dosis de 25 µg, 100 µg y 250 µg. En los participantes con datos de anticuerpos disponibles, los títulos de anticuerpos neutralizantes estuvieron a la par con lo que se ha visto en sueros convalecientes de personas que han combatido con éxito el COVID-19 (15). En un modelo de ratón se demostró

que el ARNm-1273 previno la replicación viral en los pulmones, y los títulos de neutralización en el modelo de ratón fueron similares en los participantes que recibieron dosis de 25 µg o 100 µg de la vacuna. Moderna dijo que el ARNm-1273 era "generalmente seguro y bien tolerado" (11). En estudio realizado en primates no humanos desafiados con SARS-CoV-2, se observó que tenían actividad neutralizante, inflamación y actividad pulmonar limitadas después de la administración de la vacuna (17). De igual manera la producción de anticuerpos neutralizantes contra SARS-CoV-2 inducidos por ARNm-1273 en ratones esta evidenciada (18).

Estado: el 12 de mayo, la FDA otorgó la designación Fast Track al ARNm-1273 (10). El protocolo del estudio de Fase 3 sigue las normas de regulación de la FDA sobre el diseño de ensayos clínicos para estudios de vacunas COVID-19. Se espera que el ensayo aleatorio controlado con placebo incluya aproximadamente 30.000 participantes en los Estados Unidos, probando una dosis de ARNm-1273 de 100 µg. El criterio de valoración principal será la prevención de la enfermedad sintomática COVID-19. Los criterios de valoración secundarios clave incluyen la prevención de la enfermedad grave COVID-19 (según se define por la necesidad de hospitalización) y la prevención de la infección por SARS-CoV-2 independientemente de la sintomatología (6,14).

#### **D. Vacuna AZD1222 / Covishield**

Patrocinador: Universidad de Oxford / Instituto Jenner/ AstraZeneca / Instituto de suero de la India/ AZD1222-Covishield (Antes ChAdOx1)

Plataforma: un vector de vacuna de adenovirus de chimpancé llamado AZD1222/Covishield (anteriormente ChAdOx1) (11). El desarrollo clínico del candidato a vacuna COVID-19, ChAdOx1 nCoV-19, un vector adenoviral de simio de replicación deficiente que expresa la proteína pico (S) del SARS-CoV-2 de longitud completa se inició en abril de 2020 después de estudios en primates no humanos (6,19).

#### **Detalles del estudio**

Antecedentes: El Grupo de Vacunas de la Universidad de Oxford está desarrollando una vacuna vectorizada por adenovirus de chimpancé (ChAdOx1 nCoV-19) que expresa la proteína de pico de SARS-CoV-2 candidata para COVID-19. El equipo ha desarrollado previamente una vacuna frente a MERS. Datos preclínicos preimpresos mostraron una carga viral significativamente reducida y una "respuesta inmunitaria humoral y celular". La vacuna candidata también mostró una respuesta inmune en ratones y cerdos (19).

#### **Detalles del estudio**

Una Fase 1/2 (NCT04324606) estudio multicéntrico, simple ciego, de 1.090 voluntarios adultos sanos de entre 18 y 55 años con cuatro brazos de tratamiento. Los participantes en dos brazos de tratamiento recibirán una dosis única de AZD1222 o MenACWY, una vacuna meningocócica. Un tercer brazo de tratamiento recibirá AZD1222 y un refuerzo a las 4 semanas. En un cuarto brazo, los participantes recibirán AZD1222 o MenACWY junto con 1 g de paracetamol (ace-

taminofén) cada 6 horas durante 24 horas. El ensayo está activo, pero no está reclutando actualmente.

Resultados: resultados preliminares del ensayo mostraron que la vacuna candidata tenía un "perfil de seguridad aceptable" con la mayoría de los pacientes demostrando una respuesta de anticuerpos después de una dosis y todos los pacientes mostrando una respuesta incrementada después de dos dosis. También ha demostrado inducir un marcado aumento en las respuestas efectivas de las células T, un atributo que puede asegurar una inmunidad a más largo plazo (20).

Resultados de respuesta celular:

- Pico en el día 14 (n=43): promedio 856 células formadoras de colonias por millón de células mononucleares en sangre periférica (rango intercuartílico: 493-1802). La respuesta se mantuvo hasta el día 56 sin cambios, incluso en los que recibieron una dosis de refuerzo.

Resultados de respuesta humoral:

- Pico en el día 28 (n=127): IgG antiproteína S 157 UI Elisa (96-317). Día 56, tras dosis de refuerzo (n=10): 639 UI (360-792).
- Día 28 (n=35): anticuerpos neutralizantes (MNA80 y PRNT50) 91-100 %. Día 56, tras dosis de refuerzo (n=10): 100 % (20,21).

Estado: En mayo, AstraZeneca informó recibir los fondos de la Autoridad de Investigación y Desarrollo Biomédico Avanzado (BARDA) para el "desarrollo, producción y entrega de la vacuna", a partir de septiembre de 2020. El acuerdo incluye un mínimo de 400.000 dosis de la vacuna, un próximo ensayo de fase 3 de 30.000 participantes y un ensayo pediátrico. Para el 22 de mayo, los investigadores de Oxford anunciaron que habían comenzado a reclutar para un ensayo de Fase 2/3 de aproximadamente 10.000 adultos voluntarios sanos en Brasil, Sudáfrica y Reino Unido, para evaluar la protección contra COVID-19 en un amplio rango de edades (11, 20).

#### **E. Vacuna Ad5-nCoV**

Patrocinador: CanSino Biologics / Ad5-nCoV

Registro de ensayo clínico chino: ChiCTR2000030906

Plataforma: vacuna recombinante de coronavirus que incorpora el vector de adenovirus tipo 5 (Ad5).

#### **Detalles del estudio**

Antecedentes: los datos preliminares de seguridad de un ensayo clínico de Fase 1 (ChiCTR2000030906; NCT04313127) de 108 participantes de entre 18 y 60 años que recibirán dosis bajas, medias y altas de Ad5-nCoV han permitido a la empresa planificar el inicio de un ensayo de Fase 2, según un anuncio. El ensayo de fase 2 (ChiCTR2000031781) tiene criterios de inclusión idénticos.

Resultados: en estudios con animales, una sola dosis de Ad5-nCoV protegió contra la infección de las vías respiratorias superiores por SARS-CoV-2 en hurones. Los resultados de la Fase 1 del ensayo muestran una respuesta humoral e inmunogénica a la vacuna (22). Las reacciones adversas como dolor (54%), fiebre (46%), fatiga (44%), dolor de cabeza (39%) y dolor muscular (17%) ocurrieron en 83% de los vo-

luntarios en los grupos de dosis baja y media y 75% de los voluntarios en el grupo de dosis alta. En la Fase 2 del ensayo, se observaron anticuerpos neutralizantes y respuestas específicas para células T+. Las respuestas mediadas por IFN $\gamma$ -ELISpot se encontraron en 90 % y 88% de los participantes que recibieron la vacuna (23).

Estado: El 25 de junio del presente año, la Comisión Militar Central de China aprobó el uso de la vacuna Ad5-nCoV por parte de los militares por un período de 1 año. Actualmente se está llevando a cabo un ensayo de fase 3 en Arabia Saudita (11).

#### **F. Vacuna BNT162**

Patrocinador: Pfizer/ BioNTech / Institución; Múltiples sitios de estudio en Europa y América del Norte.

Plataforma: ARN modificado con nucleósidos formuladas con nanopartículas lipídicas.

BioNTech y Pfizer lanzaron un programa coordinado y sin precedentes para comparar cuatro [4] candidatos a vacunas pandémicas COVID-19 basadas en ARN en estudios clínicos tipo paraguas realizado en Alemania (BNT162-01) y los EE.UU. (C4591001). El programa fue diseñado para apoyar la selección de una única vacuna candidata y un nivel de dosis para una seguridad global fundamental y ensayo de eficacia (11, 24).

#### **Detalles del estudio**

Antecedentes: Pfizer y BioNTech están colaborando en BNT162, una serie de vacunas candidatas para COVID-19. El proyecto BNT162 fue inicialmente de cuatro candidatos de vacuna desarrollados originalmente por BioNTech, dos candidatos que consisten en ARNm modificado con nucleósidos (modRNA), uno de ARNm que contiene uridina (uRNA) y el cuarto candidato de ARNm autoamplificador (saRNA). Las empresas han seleccionado al candidato de ARNm mod BNT162b2 para avanzar en una fase de prueba 2/3. Actualmente se está reclutando un ensayo de Fase 1/2 en los EE. UU. y Alemania de 200 participantes sanos de entre 18 y 55 años, con un rango de dosis de vacuna de 1  $\mu$ g a 100  $\mu$ g (NCT04380701) al igual que un ensayo de Fase 2/3 de unos 32.000 participantes sanos (NCT04368728).

Resultados: El 20 de agosto, los investigadores de Pfizer y BioNTech publicaron datos no revisados por pares que mostraban una inmunogenicidad similar entre BNT162b1 y BNT162b2, pero menos efectos adversos con BNT162b2 (24).

Otro estudio de BNT162b1 se informó el 1 de julio en el servidor de preimpresión medRxiv y posteriormente publicado en la revista Nature (25). En el citado estudio publicado se observó una inmunogenicidad sólida después de la vacunación en las tres dosis (10  $\mu$ g, 30  $\mu$ g y 100  $\mu$ g). Los eventos adversos aumentaron con la dosis más alta; por lo tanto, los participantes no recibieron una segunda dosis a ese nivel.

Métodos: Se asignó al azar a adultos sanos de 18 a 55 y de 65 a 85 años en un estudio de escalada de dosis controlado con placebo, ciego al observador para recibir 2 dosis en intervalos de 21 días de placebo o de 2 vacunas de ARN modifi-

cado con nucleósidos formuladas con nanopartículas lipídicas candidatas: BNT162b1, que codifica una unión al receptor de SARS-CoV-2 trimerizado secretado dominio, o BNT162b2, que codifica un SARS-CoV-2 anclado a membrana estabilizado por prefusión pico de longitud completa. En cada uno de los 13 grupos de 15 participantes, 12 recibieron la vacuna y 3 recibieron placebo. Los grupos se distinguieron por la vacuna candidata, edad del participante y dosis de la vacuna. Se han obtenido datos provisionales de seguridad e inmunogenicidad de BNT162b1 en adultos jóvenes. Adicionalmente presentaron seguridad adicional y datos de inmunogenicidad del ensayo de Fase 1 de EE. UU. que apoyó la selección de la vacuna candidata y avanzó a una evaluación fundamental de seguridad y eficacia de Fase 2/3.

Resultados: tanto en adultos jóvenes como en adultos mayores, las 2 vacunas candidatas obtuvieron títulos medios geométricos neutralizantes (GMT) de SARS-CoV-2 dependientes de la dosis similares, comparables o superiores que el GMT de un panel de sueros convalecientes del SARS-CoV-2. BNT162b2 se asoció con menos reactividad sistémica, particularmente en adultos mayores.

Conclusión: estos resultados apoyan la selección de la vacuna candidata BNT162b2 para la Fase 2/3 evaluación de seguridad y eficacia a gran escala, actualmente en curso (25).

Estado: Pfizer y BioNTech han recibido la designación Fast Track de la FDA para BNT162b1 y BNT162b2. BNT162b2 fue seleccionada para avanzar a un estudio de seguridad de Fase 2/3 "basado en la totalidad de los datos disponibles de nuestros estudios preclínicos y clínicos, que incluyen una respuesta inmune selecta y parámetros de tolerabilidad". Un candidato podría estar listo para la aprobación regulatoria a partir de diciembre de 2020 (11).

Hasta la fecha, solo se ha aprobado una vacuna contra el coronavirus. Sputnik V, anteriormente conocida como Gam-COVID-Vac y desarrollado por el Instituto de Investigación Gamaleya en Moscú, fue aprobada por el Ministerio de Salud de la Federación de Rusia el 11 de agosto. Los expertos han expresado una preocupación considerable sobre la seguridad y eficacia de la vacuna, dado que aún no ha entrado en ensayos clínicos de Fase 3 (11).

## **COMENTARIOS**

Actualmente en todo el mundo, políticos, fabricantes de medicamentos y reguladores ofrecen perspectivas contradictorias sobre cuándo estará lista una vacuna frente a COVID-19. Mucho depende de lo que signifique "estar lista" y para qué grupo de personas estará dirigida.

Tal como se ha mencionado, más de media docena de fabricantes de vacunas de todo el mundo están realizando ensayos clínicos avanzados, cada uno con decenas de miles de participantes, y varios esperan saber si sus vacunas COVID-19 funcionan y son seguras para fines de este año.

Para acelerar el desarrollo manteniendo los estándares de

seguridad y eficacia en las vacunas en proyectos contra COVID19; existe la iniciativa de cooperación global para proteger a la humanidad de la actual pandemia. En el hemisferio occidental los EEUU está brindando apoyo gubernamental coordinado. A través de la denominada Operation Warp Speed (OWS) la cual consiste en una asociación entre componentes del Departamento de Salud y Servicios Humanos (HHS), incluidos los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), los Institutos Nacionales de Salud (NIH) y el Autoridad de Investigación y Desarrollo Biomédico Avanzado (BARDA). OWS colabora con empresas privadas y otras agencias federales; coordinará los esfuerzos existentes en todo el HHS y el trabajo de la BARDA. La meta es que al invertir y coordinar el desarrollo de una vacuna, se administre a las personas con mayor rapidez y al mismo tiempo se adhieran a los estándares de seguridad y eficacia.

Las acciones seleccionadas para apoyar el desarrollo de la vacuna incluyen la asignación de fondos para la vacuna candidata de Johnson & Johnson, para la vacuna candidata de Moderna, que comenzó los ensayos de Fase 1 el 16 de marzo y recibió una designación de vía rápida de la FDA y fondos en apoyo a la vacuna candidata de AstraZeneca, desarrollada en conjunto con la Universidad de Oxford. La línea de tiempo más optimista proviene de Astra-Zeneca, que está realizando un estudio Fase 3 en Inglaterra, que según dice, podría completarse a finales de agosto.

El Dr. Anthony Fauci, director del NIH, informó a comienzos de agosto que el ensayo de Moderna podría producir resultados decisivos para noviembre y espera que haya "decenas de millones" de dosis disponibles a principios de 2021, y que para fin de año podría haber más de mil millones.

Algunos expertos se muestran escépticos que los ensayos, que deben estudiar los posibles efectos secundarios en diferentes tipos de personas, puedan completarse tan rápidamente. Igualmente afirman que la recopilación de datos suficientes para demostrar que una vacuna es segura para el mundo podría llevar hasta mediados de 2021.

Varias casas farmacéuticas están desarrollando sus capacidades de fabricación para poder comenzar la producción tan pronto como las vacunas sean aprobadas por los entes reguladores y unas cuantas de ellas incluidas Moderna, AstraZeneca y Pfizer Inc, dicen que cada una espera producir más de mil millones de dosis en el próximo año. Eso podría significar varios miles de millones disponibles para fines de 2021.

Los primeros suministros disponibles a fines de este año o principios del próximo probablemente irán a individuos en naciones ricas, que los gobiernos consideran que trabajan en industrias esenciales o que están en mayor riesgo por el virus. Es probable que eso incluya a personas con patologías de base, trabajadores de la salud y miembros del ejército. Países como Canadá, Japón, Inglaterra y Estados Unidos han cerrado acuerdos para poner a sus ciudadanos en primer lugar en la fila para las vacunas a medida que estén ampliamente dis-

ponibles durante 2021.

La mayoría de las vacunas se están probando en esquemas de 2 dosis con un mes de diferencia, lo que brinda protección completa solo después de la segunda dosis mas no se sabe aún la durabilidad de la protección.

El tiempo de espera para las vacunas COVID-19 probablemente será más largo para las personas en los países en desarrollo, que no tienen ofertas de suministro anticipadas. Algunos pueden tener dificultades para pagar las vacunas que podrían costar más de \$ 40 por persona.

Gavi (Global Alliance Vaccine Initiative) se trazó como objetivo asegurar 2 mil millones de dosis de vacuna en 2021, suficiente para inocular al 20% más vulnerable de la población en los países más pobres. Varios fabricantes, incluido el Serum Institute of India, se están preparando para fabricar vacunas para países pobres y de ingresos medios.

El gobierno chino ha autorizado el uso de algunas vacunas experimentales en pacientes seleccionados fuera de los ensayos clínicos, lo cual lo convierte en el primer país en tener vacunas autorizadas para un uso más amplio. Pero es poco probable que las vacunas chinas estén disponibles en Occidente en el corto plazo.

Rusia es el primer país en otorgar la aprobación regulatoria a una vacuna COVID-19 después de menos de dos meses de pruebas en humanos. La vacuna aún debe completar la Fase 3, lo que genera preocupación en los expertos por la velocidad de su aprobación. Aun así, el conglomerado empresarial ruso ha dicho que espera ponerla en producción en masa para finales de año. La OMS se ha pronunciado anunciando que la vacuna Sputnik V, de Rusia, no ha cumplido con todos los procedimientos exigidos y por tanto no está pre calificada y no puede ser recomendada hasta tanto no se completen los estudios clínicos pendientes.

## REFERENCIAS

1. Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. *NEJM*.2020 382;21: 1969-1973. [Internet] [Consultado el 12 de Agosto de 2020] Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMp2005630?articleTools=true>
2. van Riel D, de Wit E. Next-generation vaccine platforms for COVID-19. *Nat Mater*.2020; 19: 810-812 [Internet] [Consultado el 12 de Agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41563-020-0746-0#Fig1>.
3. Wo Suh-Chin. Progress and Concept for COVID-19 Vaccine Development. *Biotechnol J*.2020; 15: 1-3. [Internet] [consultado el 12 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/biot.202000147>
4. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*.2020; 395: 565-574 [internet]. [consultado el 14 de Agosto de 2020]; Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30251-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30251-8/fulltext)
5. Zhou P, Yang X, Shi Z. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*.2020; 579:270-273. [internet]. [Consultado el 14 de agosto de 2020].

20202. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2012-7>
6. de Izaguirre J, Levy J. Avance en el desarrollo de vacunas contra COVID19. Arch Venez Puer Ped.2020; 83 (Supl.2): 71-75
  7. Organización Mundial de la Salud. Proyecto de panorama de las vacunas candidatas COVID-19. OMS [Internet] 20 de agosto de 2020 [consultado el 21 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.
  8. Asociación Española de Pediatría. Vacunas de la covid-19: hasta ahora resultados predecibles, lo cual es una buena noticia. Noticias de vacunas [internet] 20 de agosto 2020 [consultado el 21 de agosto de 2020] Disponible en: <https://vacunas-aep.org/profesionales/noticias/COVID-19-vacunas-resultados-publicados-20ago2020>
  9. The College of Physicians of Philadelphia. [internet] Philadelphia. An educational Resource. The history of vaccines. Vaccine Development, Testing, and Regulation. [Consultado 18 de Agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.historyofvaccines.org/es/contenido/articulos/desarrollo-pruebas-y-reglamentos-para-las-vacunas>
  10. Oelsner N. ¿Cómo se aprueba una vacuna en Europa? El proceso, explicado. Euronews [internet] 8 de julio de 2020 [consultado el 18 de agosto de 2020] Disponible en: <https://es.euronews.com/2020/07/08/como-se-aprueba-una-vacuna-en-europa-el-proceso-explicado>
  11. Regulatory Affairs Professional Society. [Internet] COVID-19 vaccine tracker. Posted August 13, 2020 [Consultado 18 de agosto de 2020] Disponible en: [https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2020/3/covid-19-vaccine-tracker?feed=RegulatoryFocus&utm\\_source=Facebook&utm\\_medium=social&utm\\_campaign=Regulatory-Focus](https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2020/3/covid-19-vaccine-tracker?feed=RegulatoryFocus&utm_source=Facebook&utm_medium=social&utm_campaign=Regulatory-Focus).
  12. Xia S, Duan K, Zhang Y, Zhao D, Zhang H, Xie Z et al. Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-CoV-2 on Safety and Immunogenicity Outcomes: Interim Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. JAMA [published online ahead of print, 2020 Aug 13] [Consultado 21 de Agosto de 2020]. Disponible en: doi: 10.1001 / jama.2020.15543
  13. Liu A. China Sinopharm touts 100% antibody response for COVID-19 vaccine it's already giving to workers. Fierce Pharma [Prensa en internet] Jun 16, 2020 [Consultado 19 de Agosto 2020]. Disponible en: [https://www.fiercepharma.com/pharma-asia/china-s-sinopharm-touts-100-antibody-response-for-covid-19-vaccine-it-s-already-giving?mkt\\_tok=eyJpIjoiVWdSa09XWTVaREkyWkRSayIsInQiOiJsZzh6QlBYOE1jT2Z0QXVXdEw4Rlk2aXI3a1B2RnNEZXPcL1RkMmVQNIBqaVwvUGF3QmpwSGVrNjFEVVNxlhMTRXMHdJMU9yczYxd084Y01reFJSSVFySVErc3F6QngyUDljendBR2VxUjZWQ05CZVZUaVpSRnV1YnNSNVluRTFUIn0%3D&mrkid=4577708](https://www.fiercepharma.com/pharma-asia/china-s-sinopharm-touts-100-antibody-response-for-covid-19-vaccine-it-s-already-giving?mkt_tok=eyJpIjoiVWdSa09XWTVaREkyWkRSayIsInQiOiJsZzh6QlBYOE1jT2Z0QXVXdEw4Rlk2aXI3a1B2RnNEZXPcL1RkMmVQNIBqaVwvUGF3QmpwSGVrNjFEVVNxlhMTRXMHdJMU9yczYxd084Y01reFJSSVFySVErc3F6QngyUDljendBR2VxUjZWQ05CZVZUaVpSRnV1YnNSNVluRTFUIn0%3D&mrkid=4577708)
  14. Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li Ch, Kan B, Hu Y, et al. Immunogenicity and Safety of a SARS-CoV-2 Inactivated Vaccine in Healthy 3 Adults Aged 18-59 years: Report of the Randomized, Double-blind, and 4 Placebo-controlled Phase 2 Clinical Trial. Medrxiv [preprint] 2020. August 10,2020 [Consultado 21 de Agosto de 2020] Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/medrxiv/early/2020/08/10/2020.07.31.20161216.full.pdf?%253fcollection=>
  15. Gao Q, Bao L, Mao H, Wang L, Xu K, Yang M, et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. Science.2020; 369:77-81 [Revista en internet] [Consultado 19 de Agosto de 2020]. Disponible en: <https://science.sciencemag.org/content/369/6499/77>
  16. Jackson L A, Anderson E J, Roupael N G, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 — Preliminary Report. N Engl J Med [internet] August 19, 2020 [Consultado 19 de Agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2022483>
  17. Kizzmekia CS, Flynn B, Fouds KE, Francica JR, Boyyoglu-Barnum S, Werner AP, et al. Evaluation of the mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2 in Nonhuman Primates. N Engl J Med [internet] 2020 [consultado el 19 de agosto de 2020]; articulo original: 1-12. Disponible en:<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2024671>
  18. Kizzmekia CS, Edwards DK, Leist SR, Abioma Olubukola M, Boyoglu-Barnum S, Gillespie RA, et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness. Nature [internet] August 5, 2020 [Consultado 20 de Agosto de 2020]. Disponible en: [https://www.nature.com/articles/s41586-020-2622-0\\_reference.pdf](https://www.nature.com/articles/s41586-020-2622-0_reference.pdf)
  19. Graham SP, McLean RK, Spencer AK, Belij-Rammerstorfer S, Wright D, Ulaszewska M, et al. Evaluation of the immunogenicity of prime-boost vaccination with the replication-deficient viral vectored COVID-19 vaccine candidate ChAdOx1 nCoV-19. bioRxiv [Preprint] 2020[ Consultado 20 de Agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.06.20.159715v1>
  20. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belif-Rammerstorfer S, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCov-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2 , single-blind, randomized controlled trial. The Lancet [Internet] July 20, 2020 [Consultado el 5 de Agosto de 2020]; Published: July 20, 2020DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31604-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31604-4)
  21. Asociación Española de Pediatría. Las vacunas contra el SARS COV-2 (covid-19) basadas en vectores de adenovirus son seguras, bien toleradas e inmunógenas. Noticias de vacunas. [internet] 22 de julio de 2020 [consultado 20 de agosto de 2020. Disponible en: <https://vacunas-aep.org/profesionales/noticias/COVID-19-vacunas-adenovirus-oxford1>
  22. Feng-Cai Zhu, Yu-Hua Li, Xu-Hua Guan, Li-Hua Hou, Wen-Juan Wang, Jing-Xin Li, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomized, first-in-human trial. Lancet.2020; 39510240: 1845-1854 [internet]. [Consultado el 20 de Agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2931208-3>
  23. Feng-Cai Zhu, Xu-Hua Guan, Yu-Hua Li, Jian-Ying Huang, Tao Jiang, Li-Hua HHou, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomized, double-blind, placebo controlled, phase 2 trial. Lancet.2020 ; 396 (10249): 479-488 [internet]. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31605-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31605-6/fulltext)
  24. Walsh EE, Frencck R, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. RNA-Based COVID-19 Vaccine BNT162b2 Selected for a Pivotal Efficacy Study. medRxiv [Preprint] 2020, 20 August [Consultado el 21 de Agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.08.17.20176651v1>
  25. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Phase 1/2 study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. Nature [Revista en internet] 12 August 2020 [Consultado el 21 de Agosto de 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2639-4>

## COVID-19 CONDUCTA EN TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA

Huniades Urbina-Medina (1), Julimar Parada Yelamo (2),  
Vietnan Vera (3), Xiomara Reyes Duin (4)

### Resumen

La actual pandemia provocada por el coronavirus SARS-CoV-2, causante de la enfermedad COVID-19, representa un desafío sin precedentes para todo el sistema sanitario, y más especialmente para las unidades de cuidados intensivos (UCI), dado que los casos más severos pueden complicarse con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), sepsis/shock séptico y fallo multiorgánico, incluyendo daño renal agudo y daño cardíaco. Muchas preguntas sobre el manejo clínico siguen sin respuesta, incluida la importancia de la disfunción miocárdica y el papel de la ventilación no invasiva, la cánula nasal de alto flujo, los corticosteroides y varias terapias reutilizadas y experimentales. Dado que en este momento no se ha identificado ningún medicamento especializado para tratar la infección por SARS-CoV-2, el pilar del tratamiento ha sido la atención de apoyo. El manejo de la vía aérea por tratarse de un procedimiento de alto riesgo de transmisión del virus, debe realizarse bajo ciertas condiciones que disminuyan al máximo la exposición del personal sin comprometer la seguridad y eficacia que se requiere para el procedimiento. Entre los principales retos y dificultades que enfrenta el personal médico y de enfermería está identificar los casos más críticos de insuficiencia respiratoria, seguir protocolos de intubación y ventilación mecánica y evitar contagios entre los profesionales de la salud.

**Palabras clave:** sepsis, intubación, reanimación cardiopulmonar, ventilación

### COVID-19 CLINICAL MANAGEMENT IN PEDIATRIC INTENSIVE CARE

### Summary

The current pandemic caused by the SARS-CoV-2, which causes the COVID-19 disease, represents an unprecedented challenge for the entire health system, and more especially for the intensive care units (ICU), given that the most cases with severe symptoms can be complicated by acute respiratory distress syndrome (ARDS), sepsis / septic shock, and multiple organ failure, including acute kidney injury and damage. Many questions about clinical management remain unanswered, including the importance of myocardial dysfunction and the role of non-invasive ventilation, the high-flow nasal cannula, corticosteroids, and various reused and experimental therapies. The adequacy of life support treatments is a clinical decision used in intensive care units (ICU) to avoid therapeutic obstinacy and futile treatments. Since no specialized medications have been identified to treat SARS-CoV-2 infection at this time, the mainstay of treatment has been supportive care. The management of the airway, as it is a procedure with a high risk of transmission of the virus, must be carried out under certain conditions that minimize the exposure of personnel without compromising the safety and efficacy required for the procedure. ICU professionals, hospital administrators, governments, and policymakers must prepare early for a substantial increase in critical care capacity, or risk being overwhelmed by the pandemic. Among the main challenges and difficulties faced by medical and nursing staff is identifying the most critical cases of respiratory failure, following intubation and mechanical ventilation protocols, and avoiding contagion among health professionals.

**Key words:** sepsis, intubation, cardiopulmonary resuscitation, ventilation

La actual pandemia provocada por el coronavirus SARS-CoV-2, causante de la enfermedad COVID-19, representa un desafío sin precedentes para todo el sistema sanitario, y más especialmente para las unidades de cuidados intensivos (UCI), dado que los casos más severos pueden complicarse con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), sepsis/shock séptico y fallo multiorgánico, incluyendo daño renal agudo y daño cardíaco. (1-3).

La mortalidad de los pacientes críticamente enfermos con neumonía por SARS-CoV-2 es considerable. Es probable que

el tiempo de supervivencia de los no sobrevivientes sea de 1 a 2 semanas después del ingreso en la UCI (1,4,5).

Entre los principales retos y dificultades que enfrenta el personal médico y de enfermería está identificar los casos más críticos de insuficiencia respiratoria, seguir protocolos de intubación y ventilación mecánica y evitar contagios entre los profesionales de la salud. Los pacientes están siendo tratados de forma aislada y sus contactos cercanos están en cuarentena. Para los pacientes que no se encuentran en estado crítico, es probable que un seguimiento cercano sea suficiente para controlar la enfermedad. Para los pacientes en estado crítico, sin embargo, se necesitan tratamientos intensivos y cuidados intensivos (6-11).

- 1.- Pediatra-Puericultor, Intensivista Pediátrico, especialista en Quemaduras, Presidente SVPP. Jefe de servicio UCIP Hospital Ortopédico Infantil, Caracas.
- 2.- Médico Pediatra-Intensivista, Hospital de Niños JM de los Ríos, Caracas
- 3.- Médico Pediatra-Intensivista, Hospital de Niños JM de los Ríos, Caracas
- 4.- Médico Pediatra-Intensivista, Hospital San Juan de Dios, Caracas

Autor corresponsal:  
Huniades Urbina-Medina, Md, PhD  
Teléfono: (58) 412-2340316 / correo: urbinamedina@gmail.com

### Criterios de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP)

Paciente con dificultad respiratoria:

- Taquipnea: - <2meses:  $\geq 60$ rpm
- 2-12meses  $\geq 50$ rpm
- 1-5años  $\geq 40$ rpm
- >5 años  $\geq 30$ rpm



- Retracciones o tiraje supraesternal, supraclavicular, intercostal o subcostal, aleteo nasal, cianosis,
- Saturación de oxígeno <92%.
- Saturación de oxígeno < 92% con un FiO<sub>2</sub> > 50%.
- Paciente con vómitos, diarrea y que presenten signos de deshidratación, hipoglicemia.
- Confusión, letargia.
- Todo paciente en quien sea necesario el uso de soporte ventilatorio invasivo y no invasivo, en quien se deben de tomar todas las medidas de protección personal necesarias.
- Acidosis respiratoria : CO<sub>2</sub> > 55 mmHg y Ph <7.3.
- Paciente con sepsis o choque séptico (8,10).

**Infección grave de vías respiratorias bajas:** este grupo de pacientes presenta tos o dificultad respiratoria y al menos uno de los siguientes:

- Cianosis central o SatO<sub>2</sub> <92% (<90% en prematuros); dificultad respiratoria severa (por ejemplo, quejido, retracciones torácicas severas); incapacidad o dificultad para alimentación, letargo, pérdida de conocimiento o convulsiones.

**Pueden presentarse otros signos como:** Taquipnea (respiraciones/min): ≥70 en menores de 1 año; ≥50 en mayores de 1 año; Gasometría arterial: PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg, PaCO<sub>2</sub> > 50 mmHg. El diagnóstico es clínico; las imágenes de tórax pueden excluir complicaciones (atelectasias, infiltrados, derrame).

Además de las indicaciones anteriores se recomienda: Manejo conservador de fluidos, dado que el manejo agresivo puede empeorar la oxigenación (hidratación habitual a 2/3 de necesidades basales). No se recomienda emplear soluciones hipotónicas. En caso de resucitación se recomienda emplear como cristaloides suero fisiológico 0.9%; Oxigenoterapia para mantener SaO<sub>2</sub> >92%; evitar y/o limitar en la medida de lo posible los procedimientos generadores de aerosoles (11,12).

Si hay sospecha de sepsis y shock séptico se empleará antibioterapia intravenosa empírica según la clínica, edad y características del paciente, siendo en este caso fundamental que se administre en la primera hora o cuanto antes sea posible. Se debe valorar el ingreso a Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica si el paciente tiene una infección de vías bajas con criterios de gravedad, o con manifestaciones extrapulmonares asociadas a cuadros graves y/o presencia de un deterioro progresivo (13).

La insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda (a veces con hipercapnia severa) por síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es la complicación más común (en el 60-70% de los pacientes ingresados en la UCI), seguida de shock (30%), disfunción miocárdica (20–30%) y daño renal agudo (10-30%). Los pacientes de edad avanzada pueden desarrollar hipoxemia sin dificultad respiratoria. El ingreso en la UCI es

de aproximadamente 7 a 12 días. La mortalidad está asociada con la edad avanzada, comorbilidades (incluyendo hipertensión, diabetes, enfermedades cardiovasculares, enfermedades pulmonares crónicas y cáncer), insuficiencia respiratoria, concentraciones más altas de dímero D y proteína C reactiva, recuentos de linfocitos más bajos, e infecciones secundarias (11, 14,15).

### Manejo de la insuficiencia respiratoria aguda

De acuerdo con los reportes y estadísticas derivados de centros que manejan COVID-19, el 5% de los pacientes requieren soporte ventilatorio, por lo tanto, será necesario realizar manejo de la vía aérea. Por tratarse de un procedimiento de alto riesgo de transmisión del virus, debe realizarse bajo ciertas condiciones que disminuyan al máximo la exposición del personal sin comprometer la seguridad y eficacia que se requiere para el procedimiento (12,14).

El lugar de intubación dentro del hospital será variable y dependiente de los distintos protocolos locales y de la premura por manejar la vía aérea. Habitualmente, se intuba en el servicio de urgencia, en las unidades críticas, en pabellones quirúrgicos y con menos frecuencia en servicios no críticos. Se debe considerar intubación oro traqueal si el paciente presenta:

- Aumento del trabajo respiratorio
- Taquipnea >30 rpm persistente
- Hipoxemia refractaria: Saturación de O<sub>2</sub> < 90% pese a oxígeno suplementario (FiO<sub>2</sub> ≥50%)
- Insuficiencia respiratoria aguda y criterios de Shock. Si se considera como opción la intubación debe realizarse lo antes posible ante el riesgo de deterioro rápido del paciente (10-13).

**Equipos de Protección Personal (EPP):** La intubación es un procedimiento generador de aerosoles, al igual que la ventilación manual, la fibrobroncoscopia, la aspiración de secreciones, la ventilación no invasiva. Por lo tanto, el equipamiento del equipo de salud debe ser el adecuado. Se sugiere: Gorro en todo el personal durante el procedimiento, no usar aros, cadenas, credenciales al cuello, delantal de cuerpo entero NO estéril, desechable, guantes estériles dobles para el operador, mascarilla, protector facial, mascarilla N95 o FFP2 de alto poder de filtro, cubre calzado si está disponible (16).

Un enfoque principal de la ventilación mecánica para COVID-19 es evitar la lesión pulmonar inducida por el respirador al tiempo que se facilita el intercambio de gases a través de la ventilación de protección pulmonar.

La posición en pronación del paciente debe adoptarse tempranamente, dada su asociación con una mortalidad reducida en otras causas de SDRA grave. La tendencia del SARS-CoV-2 a afectar las áreas periféricas y dorsales de los pulmones proporciona las condiciones ideales para una respuesta de oxigenación positiva en posición prono.

La oxigenación de membrana extracorpórea venosa-venosa (ECMO) está reservada para los pacientes con SDRA más

graves en vista de la evidencia de que podría mejorar la supervivencia. Los pacientes con COVID-19 pueden tener hipovolemia debido a anorexia, vómitos y diarrea. Sin embargo, los líquidos deben administrarse con precaución, dada la alta incidencia de disfunción miocárdica en COVID-19. Esta incidencia podría deberse a una fuerte afinidad de unión de la proteína de la punta del SARS-CoV-2 a la enzima convertidora de angiotensina humana 2 (ACE2), un receptor de membrana crucial para la entrada en la célula huésped que se expresa en el corazón y los pulmones (17,18).

No se debe iniciar ECMO sin estudio ecocardiográfico previo para valorar la función cardíaca. Se recomienda valorar la función cardíaca mediante ecocardiografía antes de iniciar un soporte ECMO para poder escoger la modalidad más adecuada (VV o VA). La indicación de ECMO ha de ser muy rigurosa y ajustada a la situación clínica del paciente, pues una indicación no adecuada podría significar el fracaso de la terapia y un importante consumo de recursos. El empleo de la ECMO en la pandemia actual es muy escaso, por lo que su indicación ha de individualizarse y ajustarla a la realidad del momento (17-20).

#### **Infección grave de vías respiratorias bajas**

Manejo conservador de fluidos, dado que el manejo agresivo puede empeorar la oxigenación. No se recomienda emplear sueros hipotónicos (ni almidones o gelatinas en caso de resucitación). En caso de resucitación se recomienda emplear cristaloides (balanceados o suero fisiológico 0.9%), Oxigenoterapia para mantener  $SpO_2 > 92\%$ . Si hay sospecha de sepsis y shock séptico se empleará antibioterapia intravenosa empírica según la clínica, edad y características del paciente, siendo en este caso fundamental que se administre en la primera hora o cuanto antes sea posible. Antes de comenzar el tratamiento antibiótico, se debe realizar estudio microbiológico siempre que sea posible y posteriormente optimizar el uso antibiótico según los resultados, sin excederse en coberturas innecesarias (21).

#### **Manejo en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos**

Además del riesgo ya conocido de transmisión del virus en entornos de UCI con pacientes más graves y con procedimientos invasivos y generadores de aerosoles, el paciente pediátrico ingresado en UCIP presenta un riesgo añadido por su comportamiento imprevisible y por la falta de cumplimiento de las medidas de higiene respiratoria como corresponde a su edad. Además, podrá estar acompañado por su padre, madre o cuidador, conviviente y contacto estrecho que puede incrementar a su vez el riesgo de contaminación dentro de la estancia. En esta situación se debe seguir de forma estricta las normas de colocación y retirada de los EPI establecidas, de forma supervisada y habiendo recibido formación y entrenamiento sobre estos procedimientos. Los corticoides en principio no están indicados. Si requiere soporte respiratorio, como

ya se ha comentado, la VNI tiene un mayor riesgo de contaminación por generación de aerosoles. Se debe valorar en caso de deterioro respiratorio la ventilación mecánica invasiva precoz, con las estrategias recomendadas en SDRA en pediatría de ventilación protectora (volúmenes corriente bajos (4-8 ml/kg), PEEP óptima, presión meseta  $\leq 28-32$  cm H<sub>2</sub>O, hipercapnia permisiva, uso de decúbito prono, sedación profunda y en caso necesario, bloqueo neuromuscular. Se debe realizar un manejo adecuado de líquidos evitando la sobrecarga hídrica y los balances muy positivos, que se han asociado a una peor evolución respiratoria y a una mayor morbimortalidad (22,23).

El uso de la ecografía a pie de cama puede ser una herramienta muy útil en el manejo de estos pacientes. No se recomienda el uso de cristaloides hipotónicos, almidones, dextrans ni gelatinas. Además de la expansión de volumen puede necesitar soporte con drogas vasoactivas conforme a las guías y recomendaciones internacionales pediátricas actuales, en las que adrenalina y noradrenalina se consideran los fármacos de primera línea. Pueden requerir también terapia continua de reemplazo renal. En caso de fallo respiratorio o cardiorrespiratorio severo refractario a las medidas de tratamiento convencional se puede considerar la utilización de ECMO, cuyas indicaciones, no difieren de las de otros procesos (22-24).

**Ventilación mecánica:** Se pondrán los filtros de alta eficiencia que impidan la contaminación vírica tanto en la rama inspiratoria como en la espiratoria. Se usará el sistema de aspiración cerrada de secreciones. Uso de intercambiador de calor y humedad con filtro de alta eficacia que impida la contaminación vírica, en vez de humidificación activa. Evitar desconexiones (24,25).

**Remdesivir:** Es un profármaco antiviral perteneciente al grupo de análogos nucleótidos. Actúa inhibiendo la ARN polimerasa viral y por lo tanto evita la replicación viral en células infectadas. A partir de enero 2020 se demostró que este fármaco era activo contra SARS-CoV-2 en modelos experimentales animales (con mejores resultados que el tratamiento con lopinavir/ritonavir) y que además, previene la progresión de la enfermedad, por lo que se indicó su nuevo uso en el tratamiento de COVID-19 (26).

- La dosis sugerida para adultos y pacientes pediátricos que pesen  $\geq 40$  kg que requieran ventilación mecánica invasiva y/o ECMO es una dosis de carga única de 200 mg infundidos por vía intravenosa durante 30 a 120 minutos en el día 1, seguido de dosis de mantenimiento una vez al día de 100 mg infundidos por vía intravenosa durante 30 a 120 minutos durante 9 días (días 2 a 10).
- La dosis sugerida para adultos y pacientes pediátricos que pesen  $\geq 40$  kg que no requieran ventilación mecánica invasiva y/o ECMO es una dosis única de 200 mg infundidos por vía intravenosa durante 30 a 120 minutos el día 1 seguido de dosis de mantenimiento una vez al día de 100 mg infundidos por vía intravenosa durante 30 a 120 minutos durante 4 días (días 2 a 5).

- Si un paciente no demuestra mejoría clínica, el tratamiento puede extenderse hasta 5 días adicionales (es decir, hasta un total de 10 días).
- La dosis sugerida para pacientes pediátricos con un peso corporal entre 3.5 kg y <40 kg que requieren ventilación mecánica invasiva y/o ECMO es una dosis de carga única de Remdesivir 5 mg/kg IV (infundido durante 30 a 120 min) en el día 1 seguido de Remdesivir 2.5 mg / kg IV (infundido durante 30 a 120 min) una vez al día durante 9 días (días 2 a 10).
- La dosis sugerida para pacientes pediátricos con un peso corporal entre 3.5 kg y <40 kg que no requieren ventilación mecánica invasiva y / o ECMO es una dosis de carga única de Remdesivir 5 mg / kg IV (infundido durante 30 a 120 min) en el día 1 seguido por Remdesivir 2.5 mg / kg IV (infundido durante 30 a 120 min) una vez al día durante 4 días (días 2 a 5). Si un paciente no demuestra mejoría clínica, el tratamiento puede extenderse hasta 5 días adicionales (es decir, hasta un total de 10 días) (26).

La principal reacción adversa es la hipotensión durante la infusión del medicamento, otras posibles reacciones adversas afectan al tracto gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal). Se han descrito elevación de las transaminasas e insuficiencia renal reversible.

**Tocilizumab:** está en investigación y se ha planteado como posible tratamiento en pacientes graves. No hay datos en menores de 2 años. Requiere determinación de IL-6 pre y tras 24 horas de la última administración. Es un anticuerpo monoclonal IgG1 recombinante humanizado anti receptor de interleucina 6. Inhibe la señalización mediada por IL-6Rs E il-6Rm. Se ha planteado como forma de evitar la tormenta de citoquinas en el SDRA de estos pacientes. La información en niños es casi nula (26).

**Interferón  $\beta 1b$ :** - Previa firma del consentimiento informado por el paciente Dosis: 0.25 mg subcutáneo cada 48 h durante 14 días.

**Interferón  $\alpha 2b$ :** - se debe administrar previa firma del consentimiento informado por el paciente, Dosis: 5 millones de unidades agregando 2 ml de suero estéril, dos veces al día inhalado en habitación con presión negativa.

Se debe valorar en pacientes graves (preferiblemente ingresados en Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica) y con elevación de IL-6 por encima de los valores del laboratorio de referencia (en general >35 pg/ml) y/o dímero D (>400 ng/ml o en aumento progresivo, siendo este uno de los datos más importantes a tener en cuenta).

Las dosis empleadas son: <30 kg: 12 mg/kg/IV (diluir hasta 50 cc con solución salina fisiológica y administrar en 1 hora).  $\geq 30$  kg: 8 mg/kg/IV (diluir hasta 100 cc con solución salina fisiológica y administrar en 1 hora). Dosis máxima: 800mg por infusión.

Se empleará en dosis única: en situaciones excepcionales con una respuesta favorable, se podría valorar una segunda

infusión 12 horas después de la primera.

Actualmente se ha tenido la tendencia de emplear la dosis de 8 mg/kg IV, incluso si el peso menor de 30 kg para evitar posibles reacciones de hipersensibilidad (27).

**Corticoides sistémicos:** No está recomendado su uso en pacientes con enfermedad leve (ambulatorios o asintomáticos) a moderada; se debe valorar cuidadosamente en casos de SDRA, shock séptico, encefalitis, síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a SARS-CoV-2, cuando exista broncoespasmo franco con sibilancias y pacientes críticamente enfermos con uso de ventilación mecánica invasiva. Esto suele suceder a los 7-8 días de iniciado el cuadro, momento en que los corticoides podrían tener indicación. En caso de indicarse se recomienda: Dexametasona 0.15 mg/kg/dosis cada 6 horas durante 5 a 10 días.

El síndrome de dificultad respiratoria aguda potencialmente mortal ocurre en la infección por 2019-nCoV.18 Sin embargo, la generalización de la evidencia de los estudios del síndrome de dificultad respiratoria aguda a la lesión pulmonar viral es problemática porque estos ensayos generalmente incluyen a la mayoría de los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda de tipo no pulmonar o no pulmonar. causa estéril. Una revisión de los tratamientos para el síndrome de dificultad respiratoria aguda de cualquier causa, basada en seis estudios con un total de 574 pacientes, 19 concluyó que no existe evidencia suficiente para recomendar el tratamiento con corticosteroides (28).

**Inmunoglobulinas:** su uso no debe ser de rutina. Si bien se ha utilizado plasma convaleciente e inmunoglobulinas hiperinmunes para otras infecciones virales (i.e.: VVZ, CMV, VSR), no existen estudios controlados que demuestren la eficacia del plasma donado de pacientes que se hayan recuperado de COVID-19.

Teóricamente existe la posibilidad de una mejoría de la infección dependiente de los anticuerpos, así como también se debe de tomar en cuenta un posible daño pulmonar secundario a la transfusión. Dosis: Las dosis recomendadas son: 1 g/kg/día durante 2 días o 400 mg/kg/día por 5 días. (29).

**Anticoagulación:** los pacientes sufren un estado inflamatorio que condiciona un alto riesgo trombótico. Se ha descrito en estos pacientes una elevación del dímero D, que se asocia con un peor pronóstico e incluso predice la mortalidad. Por lo tanto, se debe tener en cuenta una elevación de 2-3 veces el valor normal, incluso en presencia de síntomas leves. Junto a ello, se ha detectado un discreto alargamiento del tiempo de protrombina en los pacientes con síntomas graves. Por otro lado, la trombocitopenia, que se considera un indicador de mortalidad por sepsis, no se suele hallar en estos pacientes, aunque su presencia es un indicador claro de mal pronóstico y multiplica por 5 el riesgo de que la enfermedad sea grave (30,31).

La mortalidad relativamente alta de la enfermedad grave por coronavirus 2019 (COVID-19) es preocupante, y algunos expertos han recomendado la aplicación de heparina en

COVID-19 debido al riesgo de coagulación intravascular diseminada y tromboembolismo venoso. Sin embargo, su eficacia aún no ha sido validada (31,32).

El COVID-19 se asocia a un estado de inflamación excesiva, muy comúnmente relacionado a una lluvia de citocinas el cual suele presentarse en paciente con enfermedad grave o con el síndrome inflamatorio sistémico asociado a COVID-19. Esta condición conlleva a un estado de endotelopatía e hipercoagulabilidad en los pacientes, la cual puede evidenciarse por niveles altos de fibrinógeno, dímero-D y factor VIII, y niveles bajos de antitrombina III. Los niveles de plaquetas pueden variar, presentándose en algunos pacientes trombocitopenia o trombocitosis (33).

Los pacientes graves con COVID-19 se encuentran inmobilizados, presentan un estado inflamatorio con hipercoagulabilidad y además existe la posibilidad de activación endotelial por la unión del virus a los receptores de la ACE2. Aunque no está claro cuál es la mejor estrategia antitrombótica en la COVID-19 parece adecuado el uso de heparinas de bajo peso molecular de forma precoz. Si las plaquetas son inferiores a 30.000/ $\mu$ l o existe sangrado activo se deben utilizar medias de compresión mecánica. Se debe descartar complicaciones trombóticas (TEP, cardíacas) cuando existe un deterioro brusco del estado hemodinámico o respiratorio.

El tratamiento anticoagulante se debe realizar con heparinas de bajo peso molecular o fraccionadas, mencionándose principalmente el uso de enoxaparina como profilaxis anticoagulante. Las dosis pueden variar según la gravedad de la enfermedad y las comorbilidades del paciente. Se debe evitar el uso de anticoagulantes orales de acción directa o antagonistas de la vitamina K.

Además, también se ha propuesto el uso de antiagregantes plaquetarios (aspirina) en paciente que se encuentran cursando un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica asociado a COVID-19 y que además presentan aneurismas coronarios reportados en ecocardiografía. Se recomienda siempre la interconsulta con el hematólogo para las sugerencias en el tratamiento de estos pacientes (34,35).

**Plasma convaleciente:** El uso de plasma de pacientes convalecientes en infecciones virales ha demostrado que puede servir como tratamiento en personas que cursan con la enfermedad. Por ello, la aplicación de esta terapia se realiza únicamente a pacientes que den su consentimiento y decidan participar en estudios, únicamente se incluye a pacientes con edad mayor a 18 años, por lo tanto, su uso en pediatría aún no está autorizado (36).

Respecto del uso de ventilación no invasiva (BiPAP, CPAP, HFOV), se recomienda en la medida de lo posible, en esta primera fase de control de la enfermedad, evitar el uso de estos dispositivos. La experiencia en los países con brotes por coronavirus es que el retraso en la intubación oro traqueal se asoció a peor pronóstico de los pacientes. Existe el riesgo de aumentar la diseminación de aerosoles con estos dispositivos.

Si se decide utilizar VMNI se recomienda que se use cir-

cuito de doble rama y filtros en ramas espiratoria e inspiratoria. En estos pacientes se debe mantener una estrecha monitorización de la evolución clínica con evaluación seriada de la respuesta y considerar precozmente la ventilación invasiva si a los 30 minutos de iniciada la VMNI no se observa mejoría. El uso de estos dispositivos en la fase de salida del paciente, es decir, en la fase de recuperación postextubación si está recomendada a criterio de cada equipo tratante.

Durante la ventilación con mascarilla, la adición de un filtro de respiración es útil para minimizar la dispersión del aire exhalado. El reanimador debe ser consciente de las fugas de la mascarilla y adoptar medidas estrictas de control de infecciones durante la reanimación de pacientes con infecciones respiratorias graves (37-39).

**Ventilación mecánica invasiva** – recomendaciones generales para el paciente con IRA / SDRA

Estrategia para todo paciente:

- .- Volumen corriente (Vc) 5-7 ml/kg peso ideal.
- .- PEEP alto cuidando de mantener una presión meseta < 28 cmH<sub>2</sub>O y una Presión de distensión (meseta – PEEP) < de 14 cmH<sub>2</sub>O.
- .- Frecuencia respiratoria para PaCO<sub>2</sub> entre 35 y 60 mmHg (manteniendo pH > 7,25)
- .- FiO<sub>2</sub> para Sat O<sub>2</sub> > 92%.
- .- Sistema de aspiración cerrado.
- .- Evitar siempre desconexiones, de ser necesario recordar pinzar el TOT y se debe poner el VM en modo de espera o Stand-by, ya que el VM sigue funcionando y puede expulsar aerosoles retenidos en los circuitos ventilatorios al ambiente.
- .- Todo paciente debiese ser atendido en box individual cerrado (aislado), con sistema de aspiración cerrado.

Intervenciones no recomendadas:

- .- Ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO).
- .- Óxido nítrico inhalado
- .- Bolos de metilprednisolona en ninguna etapa de la enfermedad, excepto diagnóstico por especialista
- .- ECMO en paciente con criterios de contraindicación absolutos (40,41).

Las pautas clínicas COVID-19 de la Organización Mundial de la Salud sugieren que el manejo avanzado de la vía aérea debe ser realizado por un proveedor experimentado, porque la reserva de oxígeno del paciente es muy baja, especialmente para los que están gravemente enfermos. Esto hace que la intubación endotraqueal sea un gran desafío (42,43).

**Bloqueantes Neuromusculares (BNM)** la relajación muscular es necesaria en pacientes con SDRA, asincronía del respirador, decúbito prono o presiones meseta elevadas sobre todo en los casos graves para poder conseguir una ventilación protectora adecuada. En estos pacientes, además, se debe tener asegurada una sedación profunda adecuada. Debido a los efectos perjudiciales a largo plazo de los BNM, habitualmente se recomienda la administración de bolos siempre que sea posible para minimizar estos efectos. Sin embargo, en pa-

cientes con COVID-19, debido a la gravedad del SDRA y para minimizar el número de intervenciones, se recomienda el empleo de infusiones continuas el menor tiempo posible (preferiblemente no más de 48 h). Los fármacos BNM con menos interacciones farmacológicas con los tratamientos usados en pacientes con COVID-19 son el cisatracurio y el vecuronio.

En pacientes con síndrome de dificultad respiratoria, los bloqueantes neuromusculares (BNM) pueden ser beneficiosos en la hipoxemia refractaria inversa y pueden estar asociados con una reducción de la mortalidad a corto plazo y la incidencia de barotrauma. Sin embargo, no hay efectos significativos de los (BNM) sobre la mortalidad moderada y a largo plazo, y se requieren más estudios según la evidencia insuficiente basada en la investigación actual (44,45).

### **Sedación**

Se recomienda mantener ventilación controlada bajo sedación suficiente por al menos 24-48 horas en pacientes con SDRA severo. Utilizar analgesedación secuencial y dinámica, en fases de SDRA leve y tras la retirada de BNM, para conseguir un nivel de sedación más ligero. Mantener monitoreo rutinario y protocolizado de la analgesia, sedación y delirium con escalas clínicas validadas, y en pacientes críticos que requieran sedación profunda (46).

### **Manejo Hemodinámico**

En ausencia de shock u otras evidencias de hipoperfusión, se sugiere una estrategia restrictiva de fluidos para el manejo de los pacientes con IRA secundaria a Coronavirus.

**Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado temporalmente con COVID-19:** en los últimos dos meses se ha identificado un pequeño número de niños que desarrollan una respuesta inflamatoria sistémica significativa. Los niños afectados pueden requerir cuidados intensivos pediátricos y el aporte de enfermedades infecciosas pediátricas, cardiología y reumatología. Este síndrome poco común comparte características comunes con otras afecciones inflamatorias pediátricas, incluyendo: enfermedad de Kawasaki, síndromes de choque tóxico por estafilococos y estreptococos, síndromes de sepsis y activación de macrófagos. También puede presentarse con síntomas abdominales inusuales. Síntomas con marcadores inflamatorios excesivos (47-51).

### **Manejo de la insuficiencia respiratoria y el Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA)**

- Medidas generales de protección
- La oxigenoterapia se inicia si la SaO<sub>2</sub> < 92 % aire ambiente con el objetivo de mantener SaO<sub>2</sub> ≥ 90%. Los pacientes que ya reciben oxigenoterapia pueden evolucionar a un síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) que se diagnosticará y clasificará según los criterios de Berlín. Como paso inicial se utilizarán mascarillas con reservorio con flujos mínimos de 10 a 15 L/min para mantener el reservorio inflado y con FiO<sub>2</sub> entre 0,60 y 0,95.
- Las cánulas de O<sub>2</sub> a alto flujo o la Ventilación Mecánica No invasiva (VNI) deben reservarse para pa-

cientes muy concretos. - El O<sub>2</sub> a alto flujo puede suministrar hasta 60 L/min y comparado con la oxigenoterapia convencional disminuye la necesidad de intubación. No se recomienda en los casos con hipercapnia, inestabilidad hemodinámica y fallo multiorgánico.

- En la VNI, tal y como se ha observado en los pacientes con MERS, el fallo de tratamiento es elevado.

- Deben monitorizarse estrechamente tanto los pacientes con VNI como con cánulas de alto flujo y preparar el entorno para una posible intubación.

**Decúbito prono:** Realiza la maniobra de decúbito prono durante las primeras 24 h en pacientes con SDRA con PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 150, valorando miorelajación y repitiendo ciclos hasta la mejoría. La maniobra de decúbito prono mejora la oxigenación y mortalidad en pacientes seleccionados. Se deben realizar ciclos de al menos 16 h. El uso de miorelajación en caso de asincronías mejora la adaptación a la ventilación mecánica invasiva (MVI) y mejora la oxigenación. La ventilación mecánica protectora: volumen corriente 4-8 ml/kg, presión meseta menor de 30 y el uso de PEEP óptimas en pacientes con SDRA moderado-grave se asocia también a menor mortalidad.

Evaluamos el efecto de la aplicación temprana de la posición prona sobre los resultados en pacientes con SDRA grave (50-52).

**Reanimación Cardiopulmonar:** la estrategia «oír-sentir», para valorar la respiración, no ha de emplearse durante la RCP en el paciente COVID-19 (presunto o confirmado). Se recomienda buscar signos de vida, respiración normal o, si se está entrenado, pulso carotídeo. En caso de duda, tras pedir ayuda y comunicar la situación de sospecha de parada cardíaca en paciente COVID-19 (presunto o confirmado), iniciar maniobras de resucitación solo con compresiones torácicas, analizar el ritmo y es imprescindible mantener el equipo de protección individual (EPI). Cualquier manipulación y/o intervención sobre la vía aérea de un paciente COVID-19 debe ser realizada por personal sanitario experto y con competencia demostrada en el manejo avanzado de la vía aérea. Además, deberán utilizarse aquellos dispositivos de vía aérea para los que se ha recibido entrenamiento con el objetivo de minimizar cualquier tipo de riesgo (54).

Durante la RCP siempre existe la posibilidad de que los reanimadores se expongan a fluidos corporales y que los procedimientos (la intubación traqueal, la ventilación o las propias compresiones torácicas) puedan generar un aerosol infeccioso que pueda favorecer la transmisión entre los implicados en la misma. En estas condiciones se considera imprescindible extremar la protección con los EPI recomendados y disponer de un personal sanitario entrenado tanto en la colocación como en la retirada de los EPI para evitar una posible autocontaminación (53-55).

Antes de iniciar la reanimación cardiopulmonar (RCP), la vía aérea del paciente debe ser aislada, ya sea utilizando una mascarilla facial o un dispositivo supraglótico conectado a

filtro viral o bien, si está intubado, conectarlo al circuito del ventilador asegurando evitar la desconexión. Recomendamos no romper el protocolo de aislamiento de pacientes en ningún momento de la reanimación. Se recomienda RCP de alta calidad. Compresiones de 100 a 120 por minuto, compresión torácica adecuada (5 a 6 cm) con suficiente reexpansión (tanto en desplazamiento torácico como en velocidad) y mínimas interrupciones. Se debe aislar la vía aérea, evitando ventilación bolsa máscara reservorio o cualquier otro sistema abierto de ventilación (54,55).

En caso de parada cardíaca (PCR) en pacientes ventilados en decúbito prono, iniciar maniobras de RCP modificadas y adaptadas a esta situación. Se trata de una situación especial con una evidencia escasa. Los retos relacionados a la atención pulmonar de este tipo de pacientes, ha llevado a iniciar protocolos de ventilación mecánica en prono, voltear al paciente de forma emergente implica el esfuerzo de múltiples elementos de la salud, con la potencial exposición al patógeno en tal maniobra. Realizar RCP en prono es una práctica con algún grado de recomendación y éxito en otros contextos, colocando las manos sobre la línea media a la altura de las escápulas, durante un ciclo de reanimación de 2 minutos; en caso de no ser efectiva, se recomienda voltear al paciente, contraindicado en este contexto. Si existieran ritmos desfibrilables, se puede realizar desfibrilación en prono, colocando la pala de ápex lateral izquierdo y la pala esternón en la región paravertebral derecho, con máxima energía posible, considerando el esquema de tres descargas consecutivas, esta recomendación tiene un grado de evidencia muy bajo y su único sustento es evitar al máximo la exposición del personal de (53-55).

**Lesión Renal Aguda (LRA):** El desarrollo de LRA está asociado a un aumento de la mortalidad que puede llegar al 91% en caso de distrés respiratorio agudo (SDRA) con LRA. La etiopatogenia comprende 3 aspectos: 1) Se infiere que el nuevo coronavirus se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) causando daño al túbulo renal que expresa altamente la ACE2 2) Daño inmunomediado por las interrelaciones bien descritas entre el SDRA y la LRA en relación con los mediadores inflamatorios y la lesión tubular renal, y 3) LRA ya conocida por isquemia tubular y los nuevos mecanismos descritos de apoptosis y estrés mitocondrial en pacientes con shock o hipovolemia (56).

La injuria renal aguda (IRA) puede ser común en pacientes con Covid-19 y se asocia con un mayor riesgo de muerte, puede ser causada por la depleción de volumen, falla multiorgánica, infección viral que conduce directamente a lesión tubular renal, procesos vasculares tromboticos, glomerulonefritis o rhabdomiólisis. Mantener el estado óptimo de fluidos (euvolemia) es fundamental para reducir la incidencia de IRA. Según la escasa literatura publicada, la proporción de pacientes con COVID-19 que requieren Terapia de Depuración Extracorpórea (TDE) varía del 1,5 al 9%. Esta proporción asciende al 5,6-23% en los pacientes con enfermedad grave que ingresan en la UCI con COVID-19. Se debe considerar las

TDE en pacientes con KDIGO 2 o superior y en especial aquellos con elevado aumento del balance hídrico y SDRA grave (56-58).

## INFRAESTRUCTURA DE LA UCI

Para proteger a otros pacientes y trabajadores de la salud, los pacientes críticos con COVID-19 sospechado o confirmado deberían ser admitidos idealmente en una sala de aislamiento respiratorio que esté a presión negativa en relación con las áreas circundantes, con lavamanos accesibles y dispensadores de alcohol en gel, especialmente si se realizan procedimientos con generación de aerosoles. Como alternativa, los pacientes pueden ser ubicados en habitaciones individuales con ventilación adecuada y con las puertas cerradas, según lo recomendado por la OMS (59,60).

**Personal de la UCI:** Las altas tasas de carga de trabajo de UCI a personal están asociadas con un aumento en la mortalidad del paciente. Puede ser necesario aumentar el personal con colegas de otras unidades de cuidados intensivos (UCI) o incluso áreas ajenas a la UCI. La capacitación de este personal externo en gestión de cuidados intensivos generales y protocolos específicos COVID-19 es crucial. La dotación de personal de las UCI debe tener en cuenta el riesgo de que los trabajadores de la salud se infecten con el SARS-CoV-2. Minimizar el riesgo de infección es esencial, no solo por la pérdida directa de mano de obra, sino también por el efecto potencialmente devastador de la infección en la moral del personal, lo que puede provocar ausentismo. El distanciamiento físico del personal, incluida la comida por separado, es importante (61,62).

Venezuela presenta limitaciones en la capacidad del sistema de salud para enfrentar una situación grave de casos de la pandemia de covid-19, debido a la escasez de insumos necesarios (equipos de protección para el personal de salud, equipos biomédicos, medicamentos e insumos médicos) y capacitación reducida en el uso de los equipos; las fallas en los servicios básicos de agua, saneamiento e higiene en establecimientos de salud; la capacidad reducida para prevenir y controlar infecciones; la falta de recursos humanos especializados para la atención de casos complicados, además de los recursos humanos no especializados que brindan apoyo a estos; así como la insuficiente operatividad de servicios críticos como emergencias, atención pre-hospitalaria y la insuficiente disponibilidad de camas y personal asistencial en las salas de cuidados intermedios e intensivos (63).

## REFERENCIAS

- 1.- Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China. JAMA. 2020 doi: 10.1001/jama.2020.2648. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32091533/>. Consultado : 14 agosto 2020.
- 2.- Thompson AK, Faith K, Gibson JL, Upshur RE. Pandemic in-

- fluenza preparedness: an ethical framework to guide decision-making. *BMC Med Ethics*. 2006;7:E12. Published 2006 Dec 4. doi:10.1186/1472-6939-7- Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17144926/>. Consultado: 14 agosto 2020.
- 3.- Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría. Guía de atención del paciente pediátrico con infección por SARS-COV-2 (covid-19). 86 Arch Venez Puer Ped (Supl 1) 2020;(83):1-25. Disponible en: [http://svpediatria.org/repositorio/publicaciones/2020/SUP\\_AVPP%2083-4.pdf](http://svpediatria.org/repositorio/publicaciones/2020/SUP_AVPP%2083-4.pdf). Consultado: 10 de agosto 2020.
  - 4.- Judson SD, Munster V. Nosocomial Transmission of Emerging Viruses via Aerosol-Generating Medical Procedures. *Viruses* 2019, 11, 940; doi:10.3390/v11100940, Disponible en: <https://www.mdpi.com/1999-4915/11/10/940>. Consultado 8 de agosto 2020.
  - 5.- Yang X., Yu Y., Xu J, Shu H., Xia J., Liu H. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir. Med*. 2020 doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30079-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30079-5/fulltext). Consultado :14 agosto 2020.
  - 6.- Rascado Sedes P., Ballesteros Sanz M.A., Bodí Saera M.A., CarrascoRodríguez-Rey L.F., Castellanos Ortega A., Catalán González M. Plan de contingencia para los servicios de medicina intensiva frente a la pandemia COVID-19. *Enferm Intensiva*. 2020 doi: 10.1016/j.enfi.2020.03.001. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30079-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30079-5/fulltext). Consultado: 10 de agosto 2020.
  - 7.- Kerckhoffs MC, Kant M, van Delden JJM, Hooft L, Kesecioglu J, van Dijk D. Selecting and evaluating decision-making strategies in the intensive care unit: A systematic review. *J Crit Care*. 2019;51:39-45. doi:10.1016/j.jcrc.2019.01.029. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30738286/>. Consultado: 15 de agosto 2020.
  - 8.- Estella A, Saralegui I, Rubio Sanchiz O, Hernández-Tejedor A, López Campos V, Martín M. y col. Puesta al día y recomendaciones en la toma de decisiones de limitación de tratamientos de soporte vital. *Med Intensiva*, 44 (2020), pp. 101-112 . DOI: 10.1016/j.medine.2019.07.003. Disponible en: <https://www.medintensiva.org/en-update-recommendations-in-decision-making-articulo-S2173572719302255>. Consultado : 15 de agosto 2020.
  - 9.- Rubio O, Estella A, Cabre, L., Saralegui-Reta I, Zapata M, Esquerda M, Ferrer R, Castellanos A, J. Trenado J, Amblas J. Recomendaciones éticas para la toma de decisiones en la situación excepcional de crisis por pandemia COVID-19 en las Unidades de Cuidados Intensivos (SEMICYUC) 2020]. doi: 10.1016/j.medin.2020.04.006. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7158790/>. Consultado: 15 agosto 2020.
  - 10.- Wei-jie Guan., Zheng-yi Ni, Yu Hu, Wen-hua Liang, Chun-quan Ou, Jian-xing He. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *NEJM*. February 28, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2002032>. Consultado: 8 de agosto 2020.
  - 11.- Hao H, Wang, Hung-Tao Ch, Wuang Y, Chen Ch. Clinical characteristics of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in newborns, infants and children. *Pediatrics & Neonatology*. 61. 10.1016/j.pedneo.2020.03.001. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/339826254\\_Clinical\\_characteristics\\_of\\_novel\\_coronavirus\\_disease\\_2019\\_COVID-19\\_in\\_newborns\\_infants\\_and\\_children](https://www.researchgate.net/publication/339826254_Clinical_characteristics_of_novel_coronavirus_disease_2019_COVID-19_in_newborns_infants_and_children). Consultado: 8 agosto 2020.
  - 12.- World Health Organization. (2020). Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: interim guidance, 28 January 2020. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330893>. Consultado: 8 de agosto 2020.
  - 13.- Sociedad Argentina de Pediatría. Recomendaciones para la Atención del Paciente Pediátrico con Infección Sars-Cov-19. Argentina, Marzo 2020. Disponible en: [https://www.sap.org.ar/uploads/archivos/general/files\\_segundo-encuentro-virtual-covid\\_1585328932.pdf](https://www.sap.org.ar/uploads/archivos/general/files_segundo-encuentro-virtual-covid_1585328932.pdf). Consultado: 4 agosto 2020.
  - 14.- Wu Z, McGoogan J. 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*. Published online February 24, 2020. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762130>. Consultado: 8 de agosto 2020.
  - 15.- Chen Z-M, Fu J-F, Shu O, Chen Y-H, Hua C, Li F-B, Lin R, Lan-Fang Tang L-F Tian-Lin Wang T-L, Wang \L, Wang Y , Wei-Ze Xu W-Z, Yang Z-H, Ye S, Yuan T-M, Zhang C-M, Yuan-Yuan Zhang. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr* 2020 Jun;16(3):240-246. doi: 10.1007/s12519-020-00345-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32026148/>. Consultado: 2 de agosto 2020
  - 16.- Vera M.; Acuña C D. Recomendaciones para la intubación de paciente con sospecha o confirmación de COVID-19 . Sociedad Chilena Medicina Intensiva. Disponible en: [https://www.medicina-intensiva.cl/site/covid/guias/recomendaciones\\_intubacion\\_sochimi.pdf](https://www.medicina-intensiva.cl/site/covid/guias/recomendaciones_intubacion_sochimi.pdf). Consultado 10 agosto 2020.
  - 17.- Shekar K, Badulak J, Peek G, Boeken U, Dalton H, Arora L, Zakhary B, Ramanathan K, Star J, Akkanti A, Antonin Vi, . Ogino M, Raman L. Extracorporeal Life Support Organization Coronavirus Disease 2019 Interim Guidelines: A Consensus Document from an International Group of Interdisciplinary Extracorporeal Membrane Oxygenation Providers kiran shekar. Disponible en: [https://www.else.org/Portals/0/Files/pdf/ELSO%20COVID%20MATV66N7\\_Text\\_issueproof%206-15-20\[1\].pdf](https://www.else.org/Portals/0/Files/pdf/ELSO%20COVID%20MATV66N7_Text_issueproof%206-15-20[1].pdf). Consultado: 10 de agosto 2020.
  - 18.- Yang Y, Rali A, Inchaustegui Ch, Alakbarli J, Chatterjee S, Herlihy J, George J, Shafii, A, Simpson L. Extracorporeal Membrane Oxygenation In Coronavirus Disease 2019-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome: An Initial US Experience At A High-Volume Centre. Disponible en: <https://www.cfrjournal.com/articles/Extracorporeal-Membrane-Oxygenation-Coronavirus-COVID-19>. Consultado: 16 agosto 2020.
  - 19.- MacLaren G, Fisher D, Brodie D. Preparing for the Most Critically Ill Patients With COVID-19 The Potential Role of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *JAMA*. 2020;323(13):1245-1246. doi:10.1001/jama.2020.2342. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2761778>, Consultado: 8 de agosto de 2020.
  - 20.- Choi S, Kim H , Kang J , Kim D, Young Cho E. Epidemiology and clinical features of coronavirus disease 2019 in children. *Clin Exp Pediatr*, 2020;63(4):125-132 DOI: <https://doi.org/10.3345/cep.2020.00535>. Disponible en: <https://www.cep.org/journal/view.php?doi=10.3345/cep.2020.00535>. Consultado: 8 agosto 2020.
  - 21.- Xie J, Tong Z, Guan X, Du B, Qiu H, Slutsky A. Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China. *Intensive Care Med*. [https://doi.org/10.1007/19\\_in\\_newborns\\_infants\\_and\\_children](https://doi.org/10.1007/19_in_newborns_infants_and_children). Consultado: 8 agosto 2020.

- s00134-020-05979-7. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-020-05979-7>. Consultado: 8 de agosto 2020.
- 22.- Pedro de la Oliva, Francisco José Cambra-Lasaosa, Manuel Quintana-Díaz, Corsino Rey-Galán, Juan Ignacio Sánchez-Díaz, María Cruz Martín-Delgado et al. Guías de ingreso, alta y triage para las unidades de cuidados intensivos pediátricos en España. DOI: 10.1016/j.anpedi.2017.10.008. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-guias-ingreso-alta-triage-unidades-articulo-S1695403317304186>. Consultado: 8 de agosto de 2020.
  - 23.- World Health Organization. (2020). Global surveillance for COVID-19 caused by human infection with COVID-19 virus: interim guidance, 20 March 2020. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331506>. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331506?locale-attribute=es&>. Consultado: 10 agosto 2020
  - 24.- de la Oliva P, Cambra-Lasaosa F, Quintana-Díaz M, Rey-Galán C, Sánchez-Díaz J, Martín-Delgado M, Guías de ingreso, alta y triage para las unidades de cuidados intensivos pediátricos en España. Asociación Española de Pediatría DOI: 10.1016/j.anpedi.2017.10.008. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-guias-ingreso-alta-triage-unidades-articulo-S1695403317304186>. Consultado: 11/8/2020.
  - 25.- Díaz Cabrera A, Adasme Jeria R, Arellano Sepúlveda D, Figueroa González J. Recomendaciones para el manejo de la vía aérea en pacientes con sospecha de infección por coronavirus (covid-19). Sociedad Chilena de Terapia Intensiva. Disponible en: [https://www.medicina-intensiva.cl/site/covid/guias/via\\_aerea\\_covid.pdf](https://www.medicina-intensiva.cl/site/covid/guias/via_aerea_covid.pdf). Consultado: 10/8/2020.
  - 26.- Agostini M, Andres E, Sims A, Graham R, Sheahan T, Xiaotao L: et al Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. DOI: 10.1128/mBio. 00221-18. Disponible en: <https://mbio.asm.org/content/9/2/e00221-18>. Consultado: 16 agosto 2020.
  - 27.- Pavez D, Pérez R, González C, Acuña M, Rosales R, Bernal F, Pérez J, Arancibia J, Pinto M, Bavestrello J, Fuenzalida L. Recomendaciones de Manejo Farmacológico en Pacientes Pediátricos con Infección por SARS-CoV-2 (COVID-19), Sociedad Chilena de Infectología. Disponible en: <https://sochipe.cl/v3/covid/21.pdf>. Consultado: 16 agosto 2020.
  - 28.- Russell C, Millar J, Baillie J. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. The Lancet Volume 395 Number 10223 p467-536, e28-e32. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2) Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30317-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30317-2/fulltext). Consultado: 2 de agosto 2020.
  - 29.- Valk SJ, Piechotta V, Chai KL, Doree C, Monsef I, Wood EM, Lamikanra A, Kimber C, McQuilten Z, So-Osman C, Estcourt LJ, Skoetz N. Plasma de convaleciente o inmunoglobulina hiperinmune para personas con COVID-19: una revisión rápida Cochrane Systematic Review - Intervention Version published: 14 May 2020 en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013600>. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013600/epdf/full>. Consultado: 8 de agosto 2020.
  - 30.- Vivas D, Roldan V, Esteve-Pastor MA, Roldan I, Tello-Montoliu A, Ruiz-Nodar JM, Cosin-Sales J, Gámez J, Consuegra L, Ferreira J, Martín F, Arrarte V, Anguita M, Cequier A, Perez-Villacastin J. Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico durante la pandemia COVID-19. Posicionamiento del Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología, Revista Española de Cardiología (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.04.006>. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/contenidos/pdf/S0300893220302062.pdf>. Consultado: 12 agosto 2020.
  - 31.- Tang N, Li D, Wang X and Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020;18:844-847. doi: 10.1111/jth.14768. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32073213/>. Consultado: 13 agosto 2020.
  - 32.- Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J Thromb Haemost 2020; doi: 10.1111/jth.14817. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32220112/>. Consultado: 14 agosto 2020.
  - 33.- Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, Colombo S, Landoni G, Ruggeri A. et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. 2020. Critical Care and Resuscitation : Journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine. 2020 Apr;22(2):95-97 Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/32294809>. Consultado: 8 de agosto 2020.
  - 34.- Hennon T, Penque M, Abdul-Aziz R, Alibrahim O, McGreevy M, Prout A, Schaefer B, Ambrusko S, Pastore J, Turkovich S, Gomez-Duarte O, Hicar M.. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. <https://doi.org/10.1016/j.ppedcard.2020.101232> Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1058981320301016?via%3Dihub>. Consultado: 8 agosto 2020.
  - 35.- Oudkerk M, Buller H, Kuijpers D, Van Es N, Oudkerk S, McLoud T, Gommers D, van Dissel J, ten Cate H, van Beek E. Diagnosis, prevention, and treatment of thromboembolic complications in COVID-19: Report of the National Institute for Public Health of the Netherlands. doi: 10.1148/radiol.2020201629. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32324101/>. Consultado: 12 agosto 2020.
  - 36.- Kai Duan, Bende Liu, Cesheng Li, View ORCID ProfileHuajun Zhang, Ting Yu, View ORCID ProfileJieming Qu, View ORCID ProfileMin Zhou, et al. Fuente: PNAS first published April 6, 2020 <https://doi.org/10.1073/pnas.2004168117> Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. Disponible en: <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenido=95941>. Consultado: 15 agosto 2020.
  - 37.- Chan MTV, Chow BKM, Chu L, Hui DSC. Mask ventilation and dispersion of exhaled air. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187(7):e12-14. Disponible en: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201201-0137IM>. Consultado: 14 agosto 2020.
  - 38.- Hui DS, Hall SD, Chan M, Chow B, Tsou J, Joynt G, Sullivan C, Sung J. Noninvasive positive-pressure ventilation: an experimental model to assess air and particle dispersion. Chest 2006 Sep;130(3):730-40. DOI: 10.1378/chest.130.3.730. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16963670/>. Consultado: 8 agosto 2020.
  - 39.- Hui DS, Chow BK, Lo T, Ng SS, Ko FW, Gin T. Exhaled air dispersion during noninvasive ventilation via helmets and a total facemask. Chest. Mayo 2015;147(5):1336-43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25392954/>. Consultado: 14 agosto 2020.
  - 40.- Tran, K., Cimon, K., Severn, M., Pessoa-Silva, C. L., Conly,



- J.(2012).Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS One*,7(4), e35797.doi: 10.1371/journal.pone.0035797, Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0035797>. Consultado 16 de agosto 2020.
- 41.- L. Meng, H. Qiu, L. Wan, Y. Ai, Z. Xue, Q. Guo, et al. Intubation and Ventilation amid the COVID-19 Outbreak: Wuhan's Experience. *Anesthesiology* (2020), 10.1097/ALN.0000000000003296. Disponible en: <https://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?articleid=2763453>. Consultado: 16 agosto 2020.
- 42.- Meng L, Qiu H, Wan L, Ai Y, Xue Z, Guo Q, Deshpande R, Zhang L, Men Jg, Tong Ch., Hong L, Xiong L. Intubation and Ventilation amid the COVID-19 Outbreak: Wuhan's Experience. *Anesthesiology* 2020 Jun;132(6):1317-1332.doi: 10.1097/ALN.0000000000003296. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32195705/>. Consultado 16 agosto 2020.
- 43.- Guevara-Valerio H, Mari-Zapata DD. Consideraciones en el manejo de la vía aérea en el paciente con COVID-19. *Med Int Mex.* 2020;36(3):318-322. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=93810>. Consultado: 16 agosto 2020.
- 44.- Zheng, Z., Jiang, L., Zhang, S. et al. Neuromuscular blocking agents for acute respiratory distress syndrome: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Respir Res* 21, 23 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12931-020-1287-4>. Disponible en: <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-020-1287-4>. Consultado 11 agosto 2020.
- 45.- Ho ATN, Patolia S, Guervilly C. Neuromuscular blockade in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intensive Care.* 2020;8:12. Published 2020 Jan 28. doi:10.1186/s40560-020-0431-z
- 46.- Pearson SD, Patel BK. Evolving targets for sedation during mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care.* 2020;26(1):47-52. doi:10.1097/MCC.0000000000000687. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31764193/>. Consultado: 10 agosto 2020.
- 47.- Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. Disponible en: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>. Consultado : 16 agosto 2020.
- 48.- OMS, Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>. Consultado: 16 agosto 2020.
- 49.- Stephen Freedman, Shana Godfred-Cato, Richard Gorman, Rakesh Lodha, Lynne Mofenson, Srinivas Murthy et al. Síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes con COVID-19. Organización Mundial de la Salud. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332191/WHO-2019-nCoV-Sci\\_Brief-Multisystem\\_Syndrome\\_Children-2020.1-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332191/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Multisystem_Syndrome_Children-2020.1-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y). Consultado: 16 agosto 2020.
- 50.- Jones VG, Mills M, Suarez D, Hogan CA, Yeh D, Bradley Segal J, et al. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. *Hosp Pediatr.* 2020. Epub 2020/04/09. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32265235/>. Consultado: 16 agosto 2020.
- 51.- Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020 May 23;395(10237): 1607-1608. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7204765/>. Consultado: 16 agosto 2020.
- 52.- Guerin C, Reignier C, Richard J, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 368 (2013), pp. 2159-2168. DOI: 10.1056/NEJMoa1214103. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23688302/>. Consultado: 16 agosto 2020.
- 53.- Resuscitation Council UK. Resuscitation Council UK Statement on COVID-19 in relation to CPR and resuscitation in healthcare settings. Disponible en: <https://www.resus.org.uk/sites/default/files/202006/COVID%20Paediatric%20Guidance%20and%20Flowchart.pdf>. Consultado: 16 agosto 2020.
- 54.- Bhatnagar V, Jinjil K, Dwivedi D, Verma R, Tandon U. Cardiac Pulmonary Resuscitation: Unusual Techniques for Unusual Situations. *J Emerg Trauma Shock* 2018;11:31-37. Disponible en: <http://www.onlinejts.org/article.asp?issn=09742700;year=2018;volume=11;issue=1;epage=31;epage=37;aulast=Bhatnagar>. Consultado: 16 agosto 2020.
- 55.- Monares-Zepeda E, Rodríguez-Guillén JE, Herrera-Elizalde RE, et al. Reanimación cardiopulmonar en pacientes con enfermedad por COVID-19 en el ambiente hospitalario. *Rev Mex Anest.* 2020;43(2):145-150. doi:10.35366/92874. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=92874>. Consultado: 16 agosto 2020.
- 56.- Schrier R. Fluid Administration in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury. *CJASN* April 2010, 5 (4) 733-739; DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.00060110>. Disponible en: <https://cjasn.asnjournals.org/content/5/4/733>. Consultado: 16 agosto 2009.
- 57.- de Francisco ALM; Pérez Canga JL. Coronavirus y riñón. Actualización completa 09 de junio de 2020. Disponible en: <https://www.nefrologiaaalia.org/es-articulo-coronavirus-rinon-actualizacion-completa-09-305>. Consultado: 23 agosto 2020.
- 58.- Rascado Sedes P, Ballesteros Sanz MÁ, Bodí Saera MA, Carrasco Rodríguez-Rey LF, Castellanos Ortega Á, Catalán González M, et al. Plan de contingencia para los servicios de medicina intensiva frente a la pandemia COVID-19. *Med Intensiva.* 2020;44:363---370. Disponible en: [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2173572720301260?dgcid=rss\\_sd\\_all](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2173572720301260?dgcid=rss_sd_all). Consultado: 16 agosto 2020.
- 59.- Sociedad Argentina de Terapia Intensiva, comité de gestión calidad y escores recomendaciones para la preparación de las unidades de cuidados intensivos ante la pandemia de covid-19. disponible en: [https://www.sati.org.ar/images/2020-03-26-planificacion\\_utis\\_pandemia\\_covid-19\\_comite\\_gestion\\_.pdf](https://www.sati.org.ar/images/2020-03-26-planificacion_utis_pandemia_covid-19_comite_gestion_.pdf). Consultado: 22 agosto 2020.
- 60.- Mendoza-Popoca C, Suárez-Morales M. Reversión hospitalaria ante la pandemia de COVID-19. *Rev Mex Anestesiología*, 2020; 43 (2): 151-156. doi: 10.35366/92875. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2020/cma2021.pdf>. Consultado: 22 agosto 2020.
- 61.- Xie J, Tong Z, Guan X, Du B, Qiu H, Slutsky AS. Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China. *Intensive Care Med.* 2020 Mar 2. doi: 10.1007/s00134-020-05979-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7080165/>. Consultado: 22 agosto 2020.
- 62.- Antonio Lozano-Vargas. Impacto de la epidemia del Coronavirus (COVID-19) en la salud mental del personal de salud y en la población general de China. Lozano-Vargas

Antonio. Impacto de la epidemia del Coronavirus (COVID-19) en la salud mental del personal de salud y en la población general de China. *Rev Neuropsiquiatr* 83( 1 ): 51-56. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-85972020000100051&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-85972020000100051&lng=es). <http://dx.doi.org/10.20453/rnp.v83i1.3687>. Consultado: 22 agosto 2020.

- 63.- Urbina-Medina H. Analisis de Riesgo de la Pandemia COVID-19. Consenso Venezolano sobre afectación sistémica de la COVID-19 , *Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría* 2020; 83(S2):76-80. Disponible en: [http://svpediatria.org/repositorio/publicaciones/2020/SUP\\_AVPP%2083-5.pdf](http://svpediatria.org/repositorio/publicaciones/2020/SUP_AVPP%2083-5.pdf). Consultado: 23 de agosto 2020.

## COVID-19 EN LA EMERGENCIA PEDIÁTRICA

Alejandro Mondolfi Vásquez

### RESUMEN

Los pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) que asisten al Departamento de Emergencia generalmente presentarán enfermedad respiratoria o gastrointestinal leve a moderada y pocos progresan a enfermedad que requiera hospitalización o soporte vital avanzado. El manejo en la Emergencia es el diagnóstico y tratamiento de enfermedad respiratoria aguda, enfermedad gastrointestinal o alteración hemodinámica basado en protocolos actualizados para insuficiencia respiratoria, sepsis y shock; la dinámica es modificada principalmente por el riesgo epidemiológico del paciente y su núcleo familiar, personal de salud involucrado y la comunidad en general. Grupos pediátricos en varios países han acumulado y analizado un número significativo de casos que han permitido generar recomendaciones basadas en experiencia.

**Palabras Clave:** SARS-CoV-2, COVID-19, Emergencias, Pediatría.

### COVID-19 IN THE PEDIATRIC EMERGENCY DEPARTMENT

#### ABSTRACT

Pediatric patients seeking care at the Emergency Department with infection with SARS-CoV-2 (COVID-19) usually present mild-moderate respiratory or gastrointestinal symptoms and few require hospital admission or advanced life support. Management includes diagnosis and treatment of acute respiratory infection, acute gastrointestinal symptoms or hemodynamic derangements based on current protocols for respiratory distress, sepsis and shock, modified mainly by the epidemiological risk involved for patients and their caretakers, involved health care workers and the community in general. Pediatrics groups worldwide have accumulated and analyzed a significant number of patients, generating experience-based guidelines.

**Key Words:** SARS-CoV-2, COVID-19, Emergencies, Pediatrics

Los pacientes pediátricos con manifestaciones clínicas asociadas a la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) constituyen aproximadamente 1% del total de pacientes que consultan por esta causa al Servicio de Emergencia. Aproximadamente 90% presentarán enfermedad respiratoria o gastrointestinal leve a moderada, indistinguible clínicamente de infecciones respiratorias causadas por otros agentes infecciosos comunes en este grupo de edad y, a diferencia de los pacientes adultos, pocos (1-5% aproximadamente) progresan a enfermedad grave que requiere hospitalización o soporte vital avanzado. Puede existir un nexo epidemiológico con un caso sospechado o comprobado de infección por SARS-CoV-2 o, menos frecuentemente en niños, pueden ya tener un resultado positivo de alguna prueba de diagnóstico realizado en un despistaje. Un número de pacientes difícil de determinar acudirán por otras enfermedades o trauma que coincide con infección asintomática. Algunos escasos pacientes pueden cursar con enfermedad febril con descompensación hemodinámica abrupta y precoz (Síndrome Inflamatorio

Multisistémico Pediátrico asociado a COVID-19, SIMP-C) que puede requerir soporte vital avanzado. (1-10)

El manejo en la Emergencia de estos pacientes consiste en el diagnóstico y tratamiento de enfermedad respiratoria aguda, enfermedad gastrointestinal o alteración hemodinámica en base a protocolos recomendados y actualizados para estas situaciones y practicados en el día a día por quienes tratan niños y adolescentes. (11) La dinámica es modificada principalmente por el riesgo epidemiológico para el paciente y su núcleo familiar, personal de salud involucrado, y para la comunidad en general. (12) En la medida que ha avanzado la pandemia, grupos pediátricos en varios países han acumulado y analizado un número significativo de casos, por lo que las recomendaciones y guías han progresado de ser derivadas de recomendaciones de manejo del paciente adulto con COVID-19 a ser más basadas en experiencia pediátrica. (13-15)

El pediatra debe estar enfocado en cumplir permanentemente con las normas de protección personal para disminuir riesgo de contagio. Rápidamente debemos buscar y corregir signos de alteraciones graves de la homeostasis, haciendo lo mejor posible en el nivel de atención sanitaria donde nos encontremos para corregir hipoxia y shock. (11,16) Debemos evaluar el riesgo del paciente a progresar a enfermedad severa, y completar la determinación de la severidad de la enfermedad usando si es necesario exámenes de laboratorio e imagenología. Sabiendo que la gran mayoría de los pacientes pe-

---

Especialista en Pediatría y Emergencias Pediátricas. Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas. Capítulo de Urgencias y Cuidados Críticos, Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría

Autor correspondiente:  
Alejandro Mondolfi Vásquez  
Telf.: +58 4123360318. Correo: amondolfi@gmail.com

diátricos con COVID-19 presentan enfermedad leve, se debe planificar la posibilidad de manejo ambulatorio seguro desde el punto de vista médico y epidemiológico. Se ha observado que el deterioro respiratorio y progreso a enfermedad grave ocurre generalmente en la segunda semana de la enfermedad por lo que el momento en el curso clínico en que se presenta el paciente debe considerarse para tomar decisiones y explicar signos de alarma al paciente y sus familiares. Pacientes con antecedentes epidemiológicos positivos o incluso pruebas positivas para Sars-CoV-2 pueden cursar simultáneamente con otras patologías potencialmente más graves y aun en situación de pandemia debemos evitar la fijación en un solo diagnóstico si la presentación clínica o la evolución es inusual. El confinamiento y el miedo a acudir a los hospitales ha causado que en los Departamentos de Emergencia Pediátrica el número de pacientes ha disminuido, pero se describe presentaciones tardías y más graves de enfermedades, aumento de abuso físico, intoxicaciones, ideación o intento de suicidio y enfermedades prevenibles por vacunas (17-22). El pediatra puede ser requerido para trabajar en espacios físicos diferentes a los usuales y atender pacientes fuera del rango de edad pediátrico cuando la capacidad de atención de los pacientes adultos es sobrepasada y requiere reestructuración de los servicios hospitalarios. La escasa preparación previa para los posibles escenarios, la carencia de material para protección personal, la limitación de espacios físicos y las modificaciones de protocolos de atención han sido descritas, son esperadas y deben ser manejadas con flexibilidad. (23-26)

**Triaje y control de infección en la Emergencia:** En vista de la situación actual de alta transmisión comunitaria de SARS-CoV-2 con numerosos casos de infección asintomática y la alta proporción de pacientes pediátricos COVID-19 con presentaciones inespecíficas el personal de la Emergencia debe asumir que todo paciente y personal de salud es un potencial transmisor y usar permanentemente como mínimo mascarilla quirúrgica y protección facial/ocular para la atención de cualquier paciente. El lavado de manos con agua y jabón o geles alcoholados y el lavado de superficies y equipos de examen con solución jabonosa, geles alcoholados o solución de lejía diluida al 0,5% debe ser frecuente y meticoloso. Es posible que el personal de salud esté a mayor riesgo de desarrollar COVID-19 grave que el niño que es atendido. (27)

El personal que realice el triaje debe mantener mientras sea posible una separación con el paciente de 1,5 m. Se recomienda si es la capacidad operativa lo permite crear un sistema de dos flujos de pacientes: pacientes con fiebre y/o síntomas de infección respiratoria con sospecha de COVID-19 y el resto de los pacientes, que idealmente deben ser atendidos en áreas físicas separadas, por equipos de salud diferenciados y cumpliendo rutas de desplazamiento y transporte pre definidas. La realidad es que la presentación clínica inespecífica de COVID-19 en el paciente pediátrico y la escasez relativa de personal de salud dificulta lograr ese objetivo. El paciente debe ser evaluado en una sala individual y de no ser posible

mantener un área de separación de 2 m con otros pacientes. Un solo familiar o acompañante deberá permanecer con el paciente cumpliendo con las medidas de aislamiento recomendadas, preferiblemente una persona por bajo riesgo de complicaciones. Niños mayores de 2 años y acompañante deben usar mascarilla quirúrgica si lo toleran y cumplir con lavado de manos frecuente. Si es posible, los pacientes con sospecha COVID-19 con enfermedad leve deben ser evaluados en instalaciones fuera del hospital. El personal de salud que examina directamente al paciente sospechoso/probado COVID-19 debe contar con equipo de protección personal que incluya como mínimo mascarilla N95, protección ocular/facial y guantes. Para procedimientos que incluyan generación de aerosoles y manejo de la vía aérea debe contar con máscaras N95, guantes y bata/delantal impermeable, independientemente de la premura de la situación. Los procedimientos invasivos en lo posible deben ser planificados para asegurar el cumplimiento de las medidas de protección adecuadas, que son más difíciles de cumplir durante una situación de emergencia. El menor número de personas posible debe estar involucrado en la evaluación y deben mantener una separación de alrededor de 2 m o fuera de la habitación mientras no examinen al paciente o realicen procedimientos. El examen físico debe ser breve y dirigido a detectar severidad y complicaciones o diagnósticos alternativos y los procedimientos diagnósticos deben ser los imprescindibles. En lo posible, la obtención de muestras biológicas para análisis de laboratorio debe ser realizada por el mismo personal de salud que realiza el examen inicial y la radiografía de tórax tomada con un equipo portátil en la misma sala de examen del paciente. El objetivo es minimizar el tiempo de contacto del paciente con el personal de salud y los traslados, para disminuir el riesgo de contagio a otros. (13-15, 28)

**Examen inicial.** Temperatura, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria son elementos importantes y ajustados a valores normales para la edad y la presencia de fiebre son indicadores tempranos de inestabilidad respiratoria o cardiovascular (por cada grado  $C > 38$  la FC aumenta 10 x min. y la FR 5 x min.). Idealmente se debe contar con la medición de saturación arterial de oxígeno por pulso (Sat  $O_2$ ), siendo un valor menor de 92% en aire ambiente un criterio de severidad. La evaluación por los parámetros del Triángulo de Evaluación Pediátrica permite el diagnóstico clínico temprano de insuficiencia respiratoria y/o shock. (29) El examen físico debe ser dirigido inicialmente a buscar presencia de exantemas, eritrodermia o lesiones de mucosas, ruidos respiratorios, auscultación cardíaca, signos de abdomen agudo y déficit neurológico. La corrección de hipoxia o hipovolemia debe comenzar inmediatamente antes de proceder a completar el examen físico, obtener muestras de laboratorio o estudios de imagenología.

**Evaluación de laboratorio:** A diferencia de los adultos, no se ha encontrado un patrón de alteraciones de laboratorio característico en pacientes pediátricos con COVID-19.

Generalmente los resultados no modifican el manejo inicial del paciente y la investigación debe ser guiada por la severidad de la presentación clínica y la incertidumbre en el diagnóstico. El conteo de glóbulos blancos usualmente es normal o ligeramente disminuido. Linfopenia se reporta en 50% de los casos, pero parece ser menos común en el paciente pediátrico y no parece tener el mismo factor de diagnóstico o pronóstico. Leucocitosis y neutrofilia importante junto con procalcitonina elevada deben sugerir etiología o coinfección bacteriana. Proteína C reactiva muy elevada en combinación con contajes blanco normal o disminuido sugiere la posibilidad de disregulación inmunológica con hiperinflamación y parece ser un marcador importante de progresión a enfermedad más severa. Anemia, trombocitopenia e hipoalbuminemia pueden sugerir progresión a SIMP-C o síndrome de activación de macrófagos, y en estos casos también se observan valores de LDH, ferritina y dímero D muy elevados. Pacientes severamente enfermos pueden presentar resultados sugestivos de lesión renal aguda, lesión hepática, lesión miocárdica (troponina y péptido natriurético beta elevados), miositis o coagulopatía. (5, 30-32)

**Imagenología:** el estudio recomendado de inicio es la radiografía de tórax (RXT), en pacientes con sintomatología moderada a severa o en aquellos con factores de riesgo para progresión a enfermedad severa. En general la RXT no se recomienda como despistaje en pacientes asintomáticos o con síntomas leves excepto en sitios donde los escasos recursos requieran una toma de decisión rápida y no se cuente con la posibilidad de realizar pruebas de diagnóstico para COVID 19. Hallazgos descritos frecuentemente en la RXT de los pacientes pediátricos COVID-19 incluyen opacidades en vidrio esmerilado subpleurales o periféricas bilaterales o consolidaciones periféricas bilaterales. Hallazgos no específicos incluyen opacidades en vidrio esmerilado subpleurales o periféricas unilaterales o consolidaciones centrales. Es frecuente que pacientes pediátricos tengan hallazgos radiológicos con poca sintomatología respiratoria y no debe ser el único factor que condicione el manejo del paciente o la decisión de hospitalización. La tomografía de tórax utilizando protocolos de baja radiación y el ultrasonido de tórax (buscando líneas B) pueden ser estudios de diagnóstico inicial, si hay la disponibilidad y experticia, cuando hay alta sospecha de COVID-19, las pruebas diagnósticas para SARS-CoV-2 no están disponibles, la RXT no es concluyente y la clínica del paciente lo amerite. (33,34)

**Pruebas diagnósticas para SARS-CoV-2 en el Departamento de Emergencia:** La presentación clínica inespecífica de COVID-19 en el paciente pediátrico hace poco precisa la estrategia propuesta en el paciente adulto de dirigir la obtención de pruebas diagnósticas para Sars-CoV-2 solo hacia los “cuadros tipo influenza”. El escenario ideal desde el punto de vista del manejo médico del paciente y del contexto epidemiológico en situación de pandemia sería realizar estas pruebas a todo paciente pediátrico que acuda a la

Emergencia y a sus padres o cuidadores (34), pero la capacidad operativa para esta estrategia es limitada. La utilidad de las pruebas diagnósticas en la toma de decisiones epidemiológicas y clínicas en la Emergencia dependerán de la fácil disponibilidad, del tiempo de retorno de los resultados y la precisión de las pruebas. La precisión variará con la prevalencia de la enfermedad en la comunidad, la sensibilidad y especificidad de la prueba, la influencia de la correcta toma de la muestra en la sensibilidad y el momento durante el curso de la enfermedad en que se obtenga la prueba. Actualmente no contamos con pruebas que cumplan con la mayoría de las características necesarias. Se considera como estándar de diagnóstico la reacción de cadena de polimerasa (PCR). Generalmente el resultado no está disponible lo suficientemente rápido para dirigir las decisiones en el manejo del paciente en la Emergencia. Se describen falsos negativos (sensibilidad 60-80%), por lo que se recomienda incorporar el riesgo de exposición, hallazgos clínicos y de laboratorio e imagenología en la determinación de diagnóstico de COVID-19. Las pruebas que determinan anticuerpos contra SARS-CoV-2 en sangre (especialmente si discriminan IgM e IgG) tienen la ventaja de un rápido tiempo de retorno, pero la sensibilidad es aceptable solo después de la segunda semana de enfermedad. Pueden ser útiles en presentaciones clínicas severas durante la fase hiperinflamatoria después de la tercera semana de la enfermedad y usualmente es positiva en SIMP-C. Se describen falsos positivos causados por infecciones por otros coronavirus o por dengue virus. (31,35,36)

**Cuadro clínico leve:** Se presentarán como una infección viral no complicada del tracto respiratorio superior, con malestar general, fiebre, cefalea y mialgias, con rinorrea menos prominente que en cuadros de catarro común. El porcentaje que presenta fiebre y tos es menor que en adultos. Cuando el paciente tiene la capacidad de expresarlo, la presencia de hiposmia y/o hipogeusia tiene una buena especificidad para el diagnóstico de SARS-CoV-2. Frecuentemente presentarán manifestaciones clínicas que incluyen diarrea acuosa, vómitos y dolor abdominal, incluso como manifestaciones únicas sin clínica respiratoria. No presentan signos de deshidratación o dificultad respiratoria. Estos pacientes usualmente no requieren evaluación de laboratorio o imágenes. Si no tienen factores de riesgo o comorbilidades, el entorno familiar lo permite, tienen manera de contactar a un profesional de salud y consultar nuevamente en caso de deterioro, pueden ser manejados en casa con tratamiento de fiebre, dolor, malestar general e hidratación, siguiendo las medidas de prevención de contagios (principalmente a otros miembros de la familia con riesgo alto de complicaciones) y aislamiento domiciliario por 10 días desde el comienzo de síntomas.

**Otras manifestaciones clínicas:** en la medida que avanza la pandemia se han descrito presentaciones clínicas variadas que pueden verse en conjunto con o independiente a las manifestaciones respiratorias o gastrointestinales usuales. Infección por SARS-CoV-2 puede presentarse como fiebre

sin foco aparente en niños menores de 3 meses con manifestaciones que hacen obligatorio el descarte de sepsis y/o meningitis bacteriana. (37,38) Se han descrito manifestaciones cutáneas que incluyen exantemas morbiliformes, variceliformes, urticaria, eritema multiforme o lesiones distales en dedos que sugieren vasculitis o trombosis distal. (39-42) Algunos pacientes han presentado cuadros clínicos que sugieren abdomen agudo, donde predominan fiebre y dolor o distensión abdominal. (43).

**Factores de riesgo para enfermedad grave:** Algunos pacientes no tendrán signos de alarma, pero tendrán condiciones de riesgo para progreso a enfermedad respiratoria grave y en general deben ser hospitalizados a menos que se cuente con un sistema muy preciso de seguimiento ambulatorio. En este contexto la experiencia pediátrica es escasa y a diferencia de los pacientes adultos, los factores de riesgo en pacientes pediátricos no están claramente establecidos. Se extrapolan de factores de riesgo conocidos para complicaciones en infecciones respiratorias virales severas, de los riesgos asociados a enfermedad grave en COVID-19 en el adulto y de la relativa poca experiencia en pacientes pediátricos COVID-19 críticamente enfermos. En las series pediátricas que requieren soporte avanzado reportan una prevalencia de comorbilidades elevada, no diferente a la de otros pacientes pediátricos que requieren ingreso a Unidades de Cuidados Intensivos por otras causas. (44,45). Este grupo incluye principalmente obesidad, enfermedad respiratoria crónica (asma severa o mal controlada, enfermedad pulmonar crónica del recién nacido, fibrosis quística, dependencia de soporte oxígeno, traqueostomía), enfermedad cardíaca con repercusión hemodinámica y que requiera medicación, inmunosuprimidos (incluyendo aquellos que reciben dosis altas de esteroides y paciente VIH mal controlado), cáncer/quimioterapia, asplenia/drepanocitosis, retardo mental/disfunción motora severa, diabetes mal controlada, enfermedades crónicas complejas y desnutrición severa. Inicialmente se consideraba como riesgo aumentado edad menor de 1 año, en particular menores de 60 días, pero series recientes no muestran riesgo aumentado de severidad en este grupo de edad. En estos pacientes se recomienda evaluación radiológica y de laboratorio aun cuando la condición clínica sugiera un cuadro leve y en la mayoría de los casos se recomienda continuar el tratamiento indicado para la enfermedad de base. La hospitalización puede ser en área de hospitalización convencional con monitoreo de parámetros clínicos que sugieran progresión de la enfermedad, siguiendo las precauciones de aislamiento respiratorio.

**Manejo de la Infección Respiratoria por COVID-19 en la Emergencia:** la clasificación de severidad y requerimientos de tratamiento se puede establecer usando la clasificación de neumonía según la OMS (11) y se basa en evaluar taquipnea (<2 meses,  $\geq 60$ ; 2-11 meses,  $\geq 50$ ; 1-5 años,  $\geq 40$ ), dificultad respiratoria, compromiso circulatorio y sensorio (29) e idealmente la Sat O<sub>2</sub>. Pueden o no tener fiebre. (Figura 1). La obtención de exámenes de laboratorio, imágenes o gasome-

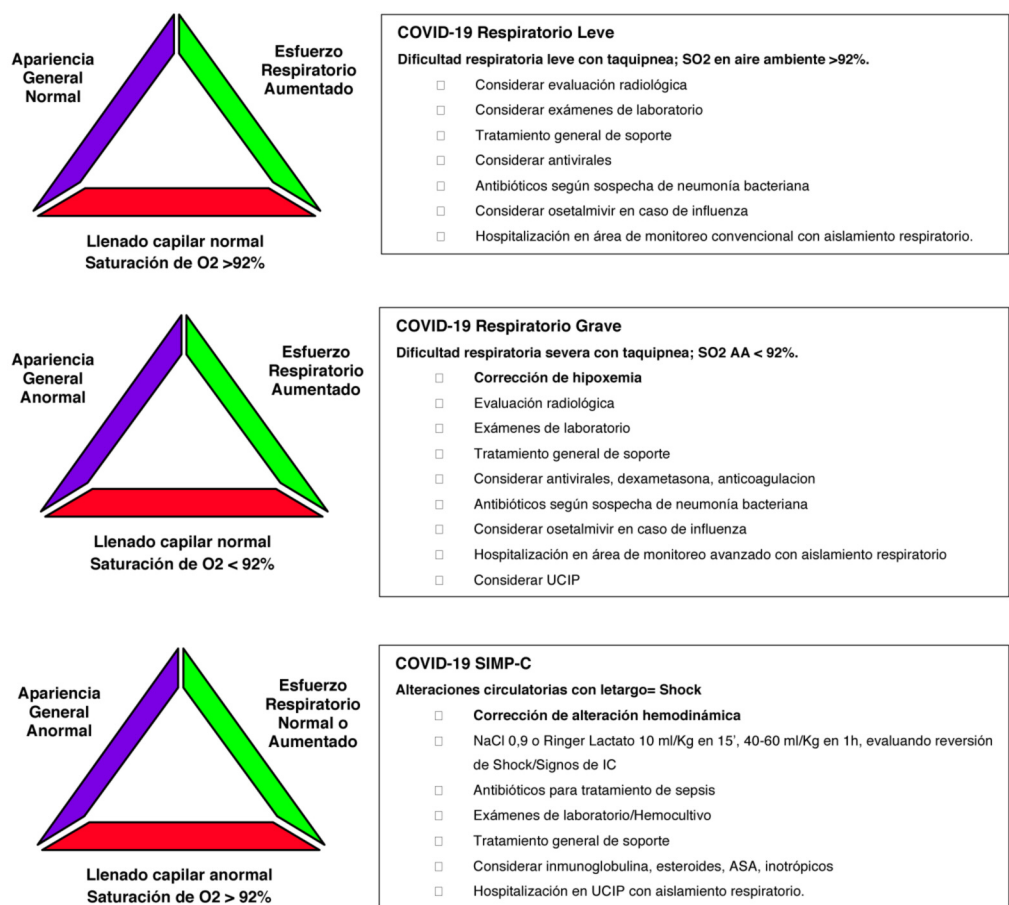
tría no son imprescindibles para la clasificación de severidad o el manejo inicial.

El tratamiento general de soporte incluye manejo de fiebre y dolor con acetaminofén o antiinflamatorios no esteroideos, hidratación oral o parenteral según sea apropiado, y nutrición. La prescripción de antibióticos depende de la sospecha de neumonía bacteriana asociada. No se ha reportado aumento de incidencia de laringotraqueítis, bronquiolitis o asma asociado a COVID-19 pero, si es el caso, debe tratarse con protocolos establecidos, pero sustituyendo el uso de nebulizaciones por inhaladores con espaciadores y esteroides por vía oral o parenteral.

**Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico temporalmente asociado a COVID-19 (SIMP-C):** Pacientes generalmente en edad escolar o adolescentes, previamente sanos y sin otros factores para progresión a enfermedad severa, presentándose usualmente con fiebre de varios días de evolución, decaimiento severo, dolor abdominal severo con signos de abdomen agudo, diarrea y/o vómitos, y en algunos casos exantemas o eritrodermia, inflamación en mucosas e inyección conjuntival, compartiendo algunas características con síndrome de Kawasaki (SK) y/o síndrome de shock tóxico. Por lo general la clínica respiratoria no predomina y no hay evidencias de compromiso pulmonar importante en la imagenología. En muchos de estos pacientes se ha encontrado evidencia serológica que sugiere infección reciente por SARS-CoV-2 y hallazgos de laboratorio de hiperinflamación (aumento notable de proteína C reactiva, ferritina, dímero D y LDH) similar a la encontrada en adultos durante la tormenta de citocinas asociada a COVID 19, shock asociado a SK o en el síndrome de activación de macrófagos. Puede evolucionar en pocas horas hacia shock cardiogénico, observándose evidencias de miocarditis (troponina y péptido natriurético beta aumentados con disminución de fracción de eyección en ecocardiograma) y en algunos casos pericarditis o inflamación de arterias coronarias. Si hay sospecha de sepsis y shock séptico se realiza el manejo inicial en la Emergencia según las pautas actuales de administración de líquidos y antibioterapia intravenosa empírica administrada en la primera hora. Muchos de estos pacientes han requerido soporte vital avanzado, inotrópicos y ventilación mecánica para manejo del shock, por lo que ante la sospecha diagnóstica debe planificarse la posibilidad de traslado a una Unidad de Cuidados Intensivos (Figura 1). En las series publicadas estos pacientes han recibido tratamiento con inmunoglobulina intravenosa, esteroides y aspirina según protocolos de tratamiento para SK y en algunos casos inmunomoduladores para disminuir interleukinas y factores de necrosis tumoral. (46-49)

## INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS EN LA EMERGENCIA

**Oxigenoterapia:** el objetivo es mantener SaO<sub>2</sub> entre 92%-96% o hasta mejorar cianosis y/o signos de dificultad



**Figura 1: Clasificación de Severidad y Manejo Inicial COVID-19 en la Emergencia Pediátrica**

respiratoria. Se pueden utilizar cánulas nasales a un flujo de O<sub>2</sub> humidificado y preferiblemente tibio, escalando de ser necesario al uso de máscara con reservorio a 10-15 L / minuto (lo suficiente para mantener el reservorio inflado). Para mejorar la oxigenación, se pueden combinar ambos dispositivos, colocando sobre la cánula nasal la máscara con reservorio para mayor aporte de oxígeno. El paciente debe estar en una posición que disminuya la dificultad respiratoria, generalmente semi sentado. Para disminuir el chance de dispersión de secreciones respiratorias se puede colocar una mascarilla quirúrgica sobre los dispositivos de administración de oxígeno. Hay experiencia preliminar en adultos que indican que la posición prona, si es tolerada por el paciente, puede mejorar la oxigenación incluso en pacientes no intubados. Una posibilidad de uso de ventilación no invasiva en pacientes pediátricos en la Emergencia es aumentar el flujo de cánulas nasales hasta 10 L/minuto si es tolerado o el uso de “CPAP de burbuja”. (50) Se recomienda evitar o limitar en la medida de lo posible los procedimientos generadores de aerosoles (aspiración de secreciones respiratorias, nebulizaciones, ventilación manual con mascarilla y bolsa auto inflable, cánulas de alto flujo y ventilación no invasiva). Se recomienda sustituir los

tratamientos nebulizados de broncodilatadores y esteroides por inhaladores y espaciadores, como ya ha sido recomendado previamente para el manejo de asma aguda. Si se requiere usar O<sub>2</sub> por cánulas de alto flujo y ventilación no invasiva ante la imposibilidad de administrar ventilación mecánica se debe disminuir la dispersión de aerosoles colocando una mascarilla quirúrgica sobre las interfaces de administración de oxígeno, cubriendo el torso del paciente con sábanas o bolsas de plástico translúcido y usando si es posible cuartos de flujo de aire negativo. (51)

**Fluidoterapia:** En pacientes con clínica principalmente respiratoria sin signos de shock se recomienda manejo cuidadoso de fluidos debido a que la sobrecarga de volumen aumenta el líquido intersticial pulmonar, empeora la oxigenación y aumenta el chance de necesidad de ventilación mecánica. Hidratación oral es preferible si la condición del paciente lo permite y no se debe comenzar hidratación intravenosa de mantenimiento de manera rutinaria. Se recomiendan soluciones intravenosas isotónicas inicialmente a 75% de mantenimiento basal, vigilando diuresis no mayor de 1 mL/Kg/hora.

En pacientes que se presenten con SIMP-C con signos de

shock se administrarán bolus de cristaloides isotónicos (NaCl 0,9 o Ringer Lactato) 10 mL/Kg en 10 minutos, evaluando reversión de signos clínicos de hipoperfusión o aparición de signos de insuficiencia cardíaca, para un total de 40-60 mL/Kg en la primera hora si lo toleran. Aproximadamente 25% de estos pacientes desarrollan lesión renal aguda. Debido a que algunos de estos pacientes presentan miocarditis con falla de bomba es posible que requieran administración de inotrópicos precozmente. (52)

**Antibioticoterapia:** Se considerará en función de la gravedad del cuadro clínico y de la sospecha de coinfección o sobreinfección bacteriana, idealmente con toma previa de exámenes microbiológicos pertinentes. Se toma en cuenta la presentación clínica, deterioro en los parámetros respiratorios o hemodinámicos, alteraciones de laboratorio (leucocitosis y elevación de PCR o PCT), alteraciones radiológicas, comorbilidades y riesgo de patógenos resistentes. (52, 53) Si la evolución del paciente y los resultados de laboratorio y cultivos así lo indican se debe de escalar u omitir el tratamiento. Se recomiendan los esquemas de tratamiento para neumonía sugeridos por la SVPP (54) para proporcionar la mejor cobertura que se disponga contra infecciones por neumococo, estafilococo, micoplasma y Bordetella pertussis. Generalmente incluyen ampicilina a dosis altas o ceftriaxone, macrólidos y oxacilina o vancomicina. Se puede considerar administración de oseltamivir si se sospecha o comprueba posible infección o coinfección con virus de influenza. En los pacientes con sintomatología abdominal severa o en el contexto de SIMP-C donde se sospeche posible sepsis de punto de partida abdominal o shock tóxico se sugiere administrar ceftriaxone y clindamicina. (52)

**Esteroides:** Evidencias de metaanálisis en pacientes adultos sugieren que la administración de esteroides disminuye la mortalidad en aproximadamente 30% en aquellos pacientes que requieren oxigenoterapia o ventilación mecánica y es una de las pocas intervenciones terapéuticas con un impacto importante. (55) No hay evidencia controlada similar en pacientes pediátricos pero se puede considerar el uso de dexametasona 0,15 mg/kg OD en pacientes con infección respiratoria grave por COVID-19. No hay evidencias que el uso de esteroides inhalados tengan el mismo efecto beneficioso y su uso debe limitarse a indicaciones establecidas como asma o laringotraqueítis aguda. Otras indicaciones de esteroides parenterales en pacientes COVID-19 en la Emergencia incluyen asma aguda severa, SK, SIMP-C o shock séptico refractario a vasopresores.

**Terapia específica para COVID-19 en la Emergencia:** Si bien varios grupos han recomendado administración de medicamentos con acción antiviral contra SARS-CoV-2 (cloroquina, hidroxiclороquina, lopinavir/ritonavir, interferón beta o remdesivir) (14,56-58) y se describe su uso en series de pacientes pediátricos, actualmente no hay datos suficientes basados en estudios clínicos para establecer pautas de tratamiento con antivirales en pacientes pediátricos, consideran-

dose su uso compasivo en aquellos que muestren progresión de disnea y/o aumento de los requerimientos de soporte de oxigenación. (58). Generalmente se puede esperar a estabilizar las condiciones del paciente y evaluar la necesidad de hospitalización antes de administrar los medicamentos indicados por las necesidades del paciente o según las directrices nacionales. Se recomienda realizar electrocardiograma (intervalo QTc) y evaluación de historia de medicación que pudiera agravar el riesgo de arritmias. (59).

**Reanimación cardiopulmonar e intubación en la Emergencia.** Se modifican las guías vigentes dando prioridad a la seguridad del reanimador, enfatizando el control rápido de la vía aérea con un dispositivo que disminuya el riesgo de infección en el personal de salud por sobre la compresión torácica. Se recomienda limitar al mínimo el tiempo de ventilación con máscara y bolsa auto inflable, mantener un buen sello de la máscara usando la técnica de 2 manos, utilizar filtros antimicrobianos entre el dispositivo de ventilación y la interface con el paciente, considerar ventilación con una máscara laríngea e intubación endotraqueal expedita, preferiblemente usando un tubo con balón, el cual debe ser inflado antes de la primera ventilación. Se pueden utilizar dispositivos de barrera que disminuyan exposición a aerosoles, como sábanas de plástico translúcido sobre la cabeza y torso del paciente. La persona que realiza la intubación endotraqueal debe ser la de mayor experiencia. La menor cantidad de personas necesarias deben estar en el área de alrededor de 2 m del paciente, y la preparación de equipo y drogas debe hacerse fuera de ese perímetro. (51, 61)

**Traslado a Unidad de Cuidados Intensivos:** debe anticiparse la necesidad de soporte avanzado y planificar traslado intra o interhospitalario manteniendo las normas de protección personal para todo el personal de salud (incluyendo choferes de ambulancias) y el paciente. Se debe cubrir la cabeza y torso del paciente y las interfaces de oxigenación con sábanas de plástico translúcido o cámaras de plástico rígido. Indicaciones usuales en el contexto de COVID-19 incluyen neumonía con criterios gravedad ( $\text{SatO}_2 < 90\%$ , dificultad respiratoria o alteración del sensorio a pesar de oxigenoterapia no invasiva adecuada, hipercarbia con acidosis respiratoria), o manifestaciones extra pulmonares asociadas a cuadros graves como sepsis o SIMP-C. (13, 62)

## REFERENCIAS

- 1- Chao JY, Derespina KR, Herold BC, Goldman DL, Aldrich M, Weingarten J, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized and Critically Ill Children and Adolescents with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) at a Tertiary Care Medical Center in New York City. *J Pediatr* 2020;223:14-9.
- 2- DeBiasi RL, Song X, Delaney M, Bell M, Smith K, Pershad J, et al. Severe COVID-19 in Children and Young Adults in the Washington, DC Metropolitan Region. *J Pediatr* 2020;223:199-203.
- 3- de Ceano-Vivas M, Martín-Espín I, Del Rosal T, Bueno-Barriocanal M, Plata-Gallardo M, Ruiz-Domínguez JA et al.



- SARS-CoV-2 infection in ambulatory and hospitalized Spanish children. *Arch Dis Child* epub ahead of print: 22/5/2020. doi:10.1136/archdischild-2020-319366.
- 4- Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jianget F, Jiang Z, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics*. 2020; doi: 10.1542/peds.2020-0702.
  - 5- Hoang A, Chorat K, Moreira X, Evans M, Burmeister-Morton F, Burmeister F et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review. *EClinicalMedicine* (2020). [Internet]. [Consultado 21 agosto 2020] Disponible en [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(20\)30177-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(20)30177-2/fulltext)
  - 6- Coronavirus Disease 2019 in Children — United States, February 12–April 2, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:422–426. DOI: [http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6914e4external icon](http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6914e4external%20icon)
  - 7- Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julian A, Lanasa M, Lancella L, Calò Carducci F et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(9):653- 661. doi:10.1016/S2352-4642(20)30177-2.
  - 8- Parri N, Lenge M, Buonsenso D. Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. *N Engl J Med* 2020; 383:187-190. DOI: 10.1056/NEJMc2007617.
  - 9- Tagarro A, Epalza C, Santos M, Sanz-Santaefemia FJ, Otheo E, Moraleda C, et al. Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr*. Published online April 8, 2020. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.1346.
  - 10- Zachariah P, Johnson CL, Halabi KC, Ahn D, Sen AI, Fischer A. Epidemiology, Clinical Features, and Disease Severity in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Children's Hospital in New York City, New York. *JAMA Pediatr*. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.2430 Published online June 3, 2020.
  - 11- WHO Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common childhood illnesses 2nd ed. 2013. [Internet]. [Consultado 27 julio 2020]. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/81170/9789241548373\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/81170/9789241548373_eng.pdf?sequence=1).
  - 12- Sociedad Española de Urgencias Pediátrica. Recomendaciones SEUO por SARS CoV-2. [Internet]. [Consultado 16 agosto 2020]. Disponible en: [https://seup.org/pdf\\_public/Seup\\_COVID-19.pdf](https://seup.org/pdf_public/Seup_COVID-19.pdf).
  - 13- Asociación Española de Pediatría. Documento de manejo clínico del paciente pediátrico con infección por SARS-CoV-2 (Versión 18 agosto 2020) [Internet]. [Consultado 22 agosto 2020]. Disponible en: <https://www.aeped.es/noticias/documento-manejo-clinico-paciente-pediatrico-y-pacientes-riesgo-con-infeccion-por-sars-cov2>
  - 14- Calvo C, Gracia López-Hortelano M, de Carlos Vicente J, Vázquez Martínez JL. Recommendations on the clinical management of the COVID-19 infection by the «new coronavirus» SARS-CoV2. Spanish Paediatric Association working group. *An Pediatr (Barc)*. 2020;92:241.e1-241.e11.
  - 15- Walker D, Tolentino V. COVID-19: The impact on pediatric emergency care. *Pediatric Emergency Medicine Practice*, 2020;17:1-27.
  - 16- Duke T, English M, Carai S, Qazi S. Paediatric care in the time of COVID-19 in countries with under-resourced healthcare systems. *Arch Dis Child Month* 2020 Epub ahead of print: 18 julio 2020. doi:10.1136/archdischild-2020-319333.
  - 17- Araújo da Silva AR, Alves Leal I, Martins Gonçalves F, Ferreira Setti R, Tavares MC, Vieira Souza C et al. (2020). Influence of social distancing due to Covid-19 pandemic in emergency attendance and hospitalizations in pediatrics. [Internet] [Consultado 2 julio 2020]. 10.1590/SciELO Preprints.364.
  - 18- Ferrero F, Ossorio MF, Torres FA, Debaisi G. Impact of the COVID-19 pandemic in the paediatric emergency department attendances in Argentina [Epub 2020 jun 18]. *Arch Dis Child*. 2020; doi: 10.1136/archdischild-2020-319833.
  - 19- Isba R, Edge R, Jenner R, Broughton E, Francis N, Butler J. Where have all the children gone? Decreases in paediatric emergency department attendances at the start of the COVID-19 pandemic of 2020. *Arch Dis Child*. 2020;105(7):704. doi:10.1136/archdischild-2020-319385.
  - 20- Lazzarini M, Barbi E, Apicella A, Marchetti F, Cardinale F, Trobia G. Delayed access or provision of care in Italy resulting from fear of COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(5):e10-e11. doi:10.1016/S2352-4642(20)30108-5.
  - 21- Lynn RM, Avis JL, Lenton S, Amin-Chowdhury Z, Ladhani SN. Delayed access to care and late presentations in children during the COVID-19 pandemic: a snapshot survey of 4075 paediatricians in the UK and Ireland [published online ahead of print, 25 junio 2020 ]. *Arch Dis Child*. 2020;archdischild-2020-319848. doi:10.1136/archdischild-2020-319848.
  - 22- Roland D, Harwood R, Bishop N, Hargreaves D, Patel S, Sinha I. Children's emergency presentations during the COVID-19 pandemic. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(8):e32-e33. doi:10.1016/S2352-4642(20)30206-6.
  - 23- Bressan S, Buonsenso D, Farrugia R, Parri N, Oostenbrink R, Titomanlio L, et al. Preparedness and response to Pediatric COVID-19 in European Emergency Departments: a survey of the REPEM and PERUKI networks [published online ahead of print, 2020 May 15]. *Ann Emerg Med*. 2020;10.1016/j.annemergmed.2020.05.018. doi: 10.1016/j.annemergmed.2020.05.018.
  - 24- Hartford EA, Keilman A, Yoshida H, Migita R, Chang T, Enriquez B, et al. Pediatric Emergency Department Responses to COVID-19: Transitioning from Surge Preparation to Regional Support. *Disaster Med Public Health Prep*. 2020; 18:1-7. doi: 10.1017/dmp.2020.197. Epub ahead of print. PMID: 32618547; PMCID: PMC7364054.
  - 25- Walker DM, Tolentino VR. COVID-19: the effects on the practice of pediatric emergency medicine. *Pediatr Emerg Med Pract*. 2020;17(Suppl 6-3):1-15.
  - 26- Fraymovich S, Levine DA, Platt SL. A Blueprint for Pediatric Emergency Resource Reallocation During the COVID-19 Pandemic. *Pediatr Emerg Care*. 2020;36:452-454.
  - 27- Rezaei N. COVID-19 affects healthy pediatricians more than pediatric patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020; 16:1. doi: 10.1017/ice.2020.139; PMC7180324.
  - 28- Nicastro E, Mazza A, Gervasoni A. A Pediatric Emergency Department Protocol to Avoid Intra-hospital Spread of SARS-CoV-2 during the Outbreak in Bergamo, Italy. *J Pediatr* 2020;222:231-5.
  - 29- Velazco Zúñiga R. Triangulo de Evaluación Pediátrica. *Pediatr Integral* 2014;(5): 320-323. [Internet]. [Consultado 27 julio 2020]. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2014/xviii05/05/320-323.pdf>.
  - 30- Henry BM, Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019. *Clin Chem Lab Med* 2020; 58(7): 1135–1138.
  - 31- Carpenter CR, Mudd PA, West CP, Wilber E, Wilber ST. Diagnosing COVID-19 in the Emergency Department: A Scoping Review of Clinical Examinations, Laboratory Tests,

- Imaging Accuracy, and Biases. *Acad Emerg Med.* 2020; 16;10.1111/acem.14048. doi: 10.1111/acem.14048. Online ahead of print.
- 32- Wu H, Hongmin Z, Yuan C. Clinical and Immune Features of Hospitalized Pediatric Patients With COVID-19. *JAMA Network Open.* 2020;3(6): e2010895. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.10895.
  - 33- Foust AM, Phillips GS, Chu WC, Daltro P, Das KM, Garcia-Peña P et al. International Expert Consensus Statement on Chest Imaging in Pediatric COVID-19 Patient Management: Imaging Findings, Imaging Study Reporting and Imaging Study Recommendations. *Radiol Cardiothorac Imaging* 2;2 Published Online: Apr 23 2020 <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200214>.
  - 34- Foust AM, Winant AJ, Chu WC, Das KM, Phillips GS, Lee EY. Pediatric SARS, H1N1, MERS, EVALI, and Now Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: What Radiologists Need to Know. *AJR Am J Roentgenol.* 2020;215(3):736-744. doi:10.2214/AJR.20.23267.
  - 35- Denina M, Aguzzi S, Versace A, Rossi R, Pruccoli G, Mignone F et al. Testing strategy for SARS-CoV-2 in the paediatric emergency department [published online ahead of print, 2020 Jun 25]. *Arch Dis Child.* 2020; doi:10.1136/archdischild-2020-319806.
  - 36- Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2 [published online ahead of print, 2020 May 6]. *JAMA.* 2020;10.1001/jama.2020.8259. doi:10.1001/jama.2020.8259.
  - 37- Feld L, Belfer J, Kabra R, Goenka P, Rai S, Moriarty S. A case series of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) in three febrile infants in New York. *Pediatrics* 2020 10.1542/peds.2020-1056.
  - 38- Nathan N, Prevost B, Corvol H. Atypical presentation of COVID-19 in young infants. *The Lancet* 395;10235:1481. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30980](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30980).
  - 39- Gunda R, Panigrahy N, Jamalpur V. Cutaneous Manifestations in Children with COVID-19. *Rainbow Pediatric Journal* 2020;2: 103-105 [Internet]. [Consultado 27 julio 2020]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/341901310\\_Cutaneous\\_Manifestations\\_in\\_Children\\_with\\_COVID-19/link/5ed8ab3892851c9c5e7ba2a1/download](https://www.researchgate.net/publication/341901310_Cutaneous_Manifestations_in_Children_with_COVID-19/link/5ed8ab3892851c9c5e7ba2a1/download)
  - 40- Andina D, Noguera-Morel L, Bascuas-Arribas M, Gaitero-Tristán J, Alonso-Cadenas JA, Escalada-Pellitero S et al. Chilblains in children in the setting of COVID-19 pandemic. *Pediatr Dermatol.* 2020;00:1-6. <https://doi.org/10.1111/pde.14215>.
  - 41- Torreló A, Andina D, Santonja C, Noguera-Morel L, Bascuas-Arribas M, Gaitero-Tristán J, et al. Erythema multiforme-like lesions in children and COVID-19. *Pediatr Dermatol.* 2020;37:442-446. <https://doi.org/10.1111/pde.14246>
  - 42- Nassiff Y, Mantilla S, Rodríguez L, González-Oviedo MR. Manifestaciones cutáneas asociadas a COVID-19 en la edad pediátrica. *Arch Venez Pueric Pediatr* 2020; Vol 83 - Suplemento 2: 55 - 59.
  - 43- Tullie L, Ford K, Bisharat M, Watson T, Thakkar H, Mullassery D, et al. Gastrointestinal features in children with COVID-19: an observation of varied presentation in eight children. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4(7):e19-e20. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30165-6. Epub 2020 May 20. PMID: 32442420; PMCID: PMC7237361.
  - 44- González-Dambrauskas S, Vásquez-Hoyos P, Camporesi A, Díaz-Rubio F, Piñeres-Olave BE, Fernández-Sarmiento J, et al. Pediatric critical care and COVID19. *Pediatrics.* 2020; doi: 10.1542/peds.2020-1766.
  - 45- Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, Riggs BJ, Ross CE, McKiernan CA, et al. Characteristics and outcomes of children with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units. *JAMA Pediatr.* Published online May 11, 2020. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.1948.
  - 46- Ahmed M, Advani S, Moreira A, Zoretic S, Martinez J, Chorath K, et al., Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine* (2020) [Internet]. [Consultado 30 agosto 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100527>
  - 47- Riphagen S, Gomez X, Gonzales-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *The Lancet.* Published online May 6, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1).
  - 48- Moraleda C, Serna-Pascual M, Soriano-Arandes A, Simó S, Epalza C, Santos M, et al. Multi-Inflammatory Syndrome in Children related to SARS-CoV-2 in Spain. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa1042. doi:10.1093/cid/ciaa1042.
  - 49- Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, Conklin L, Abrams J, et al. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children — United States, March–July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* ePub: 7 August 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6932e2external-1>
  - 50- WHO. Oxygen therapy for children: a manual for health workers. 2016. [Internet]. [Consultado 27 Julio 2020]. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204584/9789241549554\\_eng.pdf;jsessionid=DCBE517BC14B5E37AC1874C5D610F4BE?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204584/9789241549554_eng.pdf;jsessionid=DCBE517BC14B5E37AC1874C5D610F4BE?sequence=1).
  - 51- Sundaran M, Ravikumar N, Bansal A, Nallasamy K, Basavaraja GV, Lodha R, et al. Novel Coronavirus 2019 (2019-nCoV) Infection: Part II - Respiratory Support in the Pediatric Intensive Care Unit in Resource-limited Settings. *Indian Pediatr* 2020; 57(4): 335-342. Published online 2020 Mar 29. doi: 10.1007/s13312-020-1786-x
  - 52- Weiss SL, Peters MJ, Agus MS, Alhazzani W, Choong K, Flori HR et al. Perspective of the Surviving Sepsis Campaign on the management of pediatric sepsis in the era of Coronavirus Disease 2019. *Pediatr Criti Care Medicine* July 27, 2020 [Internet]. [Consultado 30 agosto 2020]. Disponible en: doi: 10.1097/PCC.0000000000002553
  - 53- Velasco-Arnaiz E, López-Ramos MG, Simó-Nebot S, Jordan I, Rios-Barnés M, Urrea-Ayala M, et al. Kids Corona project. Pediatric antimicrobial stewardship in the COVID-19 outbreak. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020;24:1-3. doi: 10.1017/ice.2020.312. Epub ahead of print. PMID: 32576298; PMCID: PMC7338437.
  - 54- García JF, Siciliano Sabatela L, Font A, López García LM, López Castañeda MG, García Afanador DA, et al. Pautas de tratamiento antibiótico en pacientes pediátricos hospitalizados. Neumonías (Flujogramas 1, 2 y 13). Hospital de Niños J.M. de los Ríos Servicio de Infectología [Internet] [Consultado 18 agosto 2020]. Disponible en: <http://www.svpediatrica.org/repositorio/consensos-normas-y-pautas/infectologia/flujogramas%20definitivo.pdf>
  - 55- WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19. A Meta-analysis. *JAMA.* Published online September 2, 2020. doi:10.1001/jama.2020.17023
  - 56- Comité terapéutico COVID-19. Ministerio del Poder Popular Para la Salud. República Bolivariana de Venezuela. Guía para el manejo y tratamiento de contactos y pacientes con COVID-19. 28 de Julio 2020 [Internet] [Consultado 18 agosto 2020].

- Disponible en: <https://drive.google.com/file/d/1yrv5ec-LAdelzvTif1RIhstTIduxEp3C/view>.
- 57- Chen ZM, Fu JF, Shu Q, Chen YH, Hua CZ, Li FB, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr.* 2020;16(3):240-246. doi:10.1007/s12519-020-00345-5.
  - 58- Carlotti APCP, Carvalho WB, Johnston C, Rodriguez IS, Delgado AF. COVID-19 Diagnostic and Management Protocol for Pediatric Patients. *Clinics (Sao Paulo).* 2020;17;75:e1894. doi: 10.6061/clinics/2020/e1894. PMID: 32321116; PMCID: PMC7153362.
  - 59- Chiotos K, Hayes M, Kimberlin DW, Jones SB, James SH, Pinnintiet SG, et al. Multicenter initial guidance on use of antivirals for children with COVID-19/SARS-CoV-2 [published online ahead of print, 2020 Apr 22]. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2020;piaa045. doi:10.1093/jpids/piaa045
  - 60- Borges F, Sparano A, Hemanni M, Marcano E. COVID 19 y Corazón en Pediatría. *Arch Venez de Pueric Pediatr* 2020; Vol 83-Suplemento 2: 18-24.
  - 61- Resuscitation Adult and Pediatric Task Forces of the American Heart Association- Interim Guidance for Basic and Advanced Life Support in Children and Neonates with Suspected or Confirmed COVID-19. *Pediatrics* 2020, e20201405; DOI:<https://doi.org/10.1542/peds.2020-1405>
  - 62- European consensus recommendations for neonatal and paediatric retrievals of positive or suspected COVID-19 infants and children - European Society for Paediatric Research. [Internet]. [Consultado 27 julio 2020]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41390-020-1050-z.pdf>.

## COVID-19 EN EL RECIÉN NACIDO

María J. Castro (1), Ninelmar González (2), Florangel García (3), Carlos Araque (4)

### RESUMEN

**Introducción:** Los datos actuales sugieren que el contagio de neonatos cuyas madres tienen Enfermedad por Nuevo Coronavirus 2 o SARS-CoV-2 (COVID-19) es de 2-5%. **Objetivos:** Conocer la evidencia disponible inherente al riesgo de contagio, presentación clínica y conductas apropiadas en el diagnóstico y tratamiento del neonato con COVID-19. **Métodos:** La revisión sistemática de la literatura mediante PubMed Central, Google Scholar y LILACS empleando las palabras COVID-19, SARS-CoV-2 y neonato realizada entre julio y agosto de 2020. **Resultados:** El contagio del SARS-CoV-2 en neonatos es poco frecuente y las manifestaciones clínicas suelen ser leves. La transmisión del virus suele ser por gotas a través del epitelio respiratorio o por contacto físico estrecho, siendo muy poco probable la transmisión vertical. El estándar de oro para el diagnóstico es la determinación del ARN viral mediante Reacción de Cadena Polimerasa por Transcriptasa Reversa en vía aérea. Las medidas adecuadas de aislamiento respiratorio y el aseo de piel previenen la infección del neonato por parte de la madre o familiar con COVID-19. El cuidado del neonato con riesgo de infección por SARS-CoV-2 está centrado en optimización de la atención del nacimiento, promover el apego familiar temprano y la lactancia materna y manejar las complicaciones inherentes a COVID-19, evitando el contagio de la misma al personal de salud. **Conclusiones:** La pandemia de COVID-19 es una entidad nueva que está afectando a gran parte de la población por lo que aún existen aspectos relacionados a su manejo que requieren estudio, siendo la población neonatal un enigma todavía.

**Palabras clave:** COVID-19, SARS-CoV-2 y neonato

### COVID-19 IN NEWBORNS

#### SUMMARY

**Introduction:** Current data suggest that the contagion of neonates whose mothers have New Coronavirus Disease 2 or SARS-CoV-2 (COVID-19) is 2-5%. **Objectives:** To know the available evidence inherent to the risk of contagion, clinical presentation and appropriate behaviors in the diagnosis and treatment of the newborn with COVID-19. **Methods:** The systematic review of the literature using PubMed Central, Google Scholar and LILACS using the words COVID-19, SARS-CoV-2 and neonate, carried out between July and August 2020. **Results:** The spread of SARS-CoV-2 in neonates is rare and the clinical manifestations are usually mild. Transmission of the virus is usually by droplet through the respiratory epithelium or by close physical contact, vertical transmission being very unlikely. The gold standard for diagnosis is the determination of viral RNA by Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction in the airway. Proper respiratory isolation measures and skin hygiene prevent infection of the newborn by the mother or relative with COVID-19.

**Key words:** COVID-19, SARS-CoV-2 and newborn

## INTRODUCCIÓN

La pandemia de Enfermedad por el nuevo Coronavirus 2 o SARS CoV 2 (COVID-19) que durante el año 2020 ha afectado al mundo ha tenido impacto en todos los grupos etarios, razas y géneros de forma particular. En tan corto tiempo, ha sido un desafío conocer el comportamiento del virus sobre la población, especialmente en los grupos que no han generado emergencia a la salud pública. Los datos actuales sugieren que aproximadamente el 2-5% de los neonatos nacidos de mujeres con COVID-19 cerca del momento del parto han

dado positivo en las primeras 24 a 96 horas después del nacimiento (1-5).

La población neonatal ha presentado un comportamiento discreto desde el punto de vista clínico que ha alejado el foco de investigación sobre los efectos que pudiera causar el virus SARS-CoV 2 en el feto y el recién nacido (4-9).

Otro aspecto importante es que pareciera que la pandemia por COVID-19 pudiera aumentar la tasa de nacimientos prematuros, reportándose hasta un aumento de 26% de parto prematuro en embarazadas con infección confirmada por SARS-CoV-2, aunque el porcentaje de neonatos con pruebas positivas para el virus es bajo (6,11).

#### Modo de transmisión en el Neonato

La ruta principal de transmisión en neonatos es a través de las gotas respiratorias durante el periodo postnatal cuando son expuestos a su madre, cuidadores, familia o proveedores de salud.

Escasos y controversiales reportes han generado duda acerca de una posible transmisión vertical. Según los resultados de los ensayos de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) para la identificación del SARS-CoV-

- (1) Pediatra Neonatólogo. Adjunto del Servicio y Coordinadora Docente del Postgrado de Neonatología del Hospital Miguel Pérez Carreño
- (2) Pediatra Neonatólogo. Jefe del Servicio de Neonatología del Hospital Miguel Pérez Carreño. Caracas
- (3) Pediatra Neonatólogo. Adjunto del Servicio de Neonatología de la Maternidad Antonio María Pineda. Barquisimeto
- (4) Pediatra Neonatólogo. Coordinado de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Felipe Guevara Rojas. El Tigre

Autor Corresponsal: María Josefa Castro  
Caracas. Teléfono: +58-412-812-00-38 Correo: chefacastro@gmail.com

2 en sangre de cordón umbilical, placenta o líquido amniótico la transmisión vertical intrauterina parece poco probable (2,10,11-24).

Sin embargo, en los estudios publicados hasta ahora la mayoría de las mujeres embarazadas tenían síntomas de COVID-19 de leves a moderados durante el tercer trimestre del embarazo, aún se desconoce el riesgo de transmisión vertical cuando la infección por SARS-CoV-2 ocurre en el primer o segundo trimestre de gestación. El daño a la barrera placentaria causado por la hipoxia materna grave podría potencialmente conducir a la transmisión vertical del SARS-CoV-2. Penfield y colaboradores evidenciaron el ARN del SARS-CoV-2 en tres de 11 placentas o membranas ovulares estudiadas en gestantes con COVID-19 severo sometidas a cesárea con pruebas negativas en hisopado orofaríngeo de los neonatos, asomando la posibilidad de que, aunque no se evidenció transmisión vertical, podría haber exposición viral intraparto (23, 24).

La expresión en el trofoblasto del ARN de enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), empleada por el virus como receptor celular, es muy bajo entre la sexta y décima cuarta semana de gestación, lo cual hace poco probable la transmisión al feto del SARS-CoV-2 durante el primer trimestre (12,25).

Por otra parte, la introducción de pruebas serológicas de sangre de cordón y neonatal para el SARS-CoV-2 ha suscitado preocupaciones. Dong y colaboradores, evaluaron a una gestante con COVID-19 a quien se le realiza cesárea a las 24 horas del ingreso en una sala de aislamiento con presión negativa, obteniéndose una recién nacida de 34 semanas quien se mantuvo siempre aislada de su madre. La recién nacida asintomática presentó niveles elevados de IgG e IgM contra SARS-CoV-2, además de elevación de IL-6 e IL-10 a las 2 horas de edad con tomografía torácica normal y cinco pruebas de RT-PCR en hisopos nasofaríngeos entre las 2 horas y los 16 días de edad que fueron negativas. A los 14 días de vida los niveles de anticuerpos, aún elevados habían presentado descenso. La RT-PCR de las secreciones vaginales maternas durante el nacimiento fue negativa, al igual que en leche materna a los 7 días de vida. La sensibilidad y especificidad determinada por el fabricante para las pruebas serológicas fueron aceptables. Un reporte similar de Zeng y colaboradores registró aumento de IgM en dos recién nacidos cuyas madres presentaron COVID-19 usando pruebas con sensibilidad y especificidad aceptables (26-28).

Los análisis de IgM son propensos a resultados falsos positivos y falsos negativos; además, de posibilidad de reactividad cruzada con anticuerpos IgM inespecíficos, presencia de factor reumatoide y contaminación con IgM materna por sangrado, por lo que se requieren estudios más robustos para evaluar el comportamiento de estos anticuerpos en el feto y el neonato, de tal manera que la aparición de IgM para SARS-CoV-2 y/o la persistencia más allá de 6 meses de la IgG hace suponer la infección intrauterina (3,12,13,20). Sin embargo,

la posibilidad de transmisión transplacentaria no se puede descartar en forma absoluta ya que se ha detectado ácido nucleico del virus en muestras de sangre humana (29,30).

Otro problema en la determinación de transmisión vertical es el diagnóstico cruzado ya que las cepas de SARS-CoV-2 muestran 50% y 79% de homología de secuencia con SARS-CoV y MERS-CoV, respectivamente, los cuales producen sintomatología similar. Los estudios en adultos han demostrado la eliminación fecal prolongada del virus incluso después de la prueba de frotis de orofaringe, lo cual podría generar un factor de contaminación del área perineal. Se necesitan investigaciones de alta calidad para determinar la transmisión vertical del SARS-CoV-2 que incluye la recolección de muestras biológicas apropiadas inmediatamente después del nacimiento en sangre del cordón umbilical, placenta, líquido amniótico y membranas ovulares, además de la vía respiratoria del neonato o del feto, en el caso de aborto (6,12, 29,30).

#### **Medidas de Protección ante un neonato sospechoso, probable o confirmado**

Es poco probable que los neonatos asintomáticos que son positivos al SARS-CoV-2 transmitan el virus, siempre que todos cumplan con las medidas básicas de protección (1-6). Aunque se cree que el riesgo de transmisión por generación de aerosoles dentro de las primeras 24 horas después del nacimiento es bajo, el personal debe seguir las pautas sobre el uso del Equipo de Protección Personal (EPP) adecuado, incluso en una emergencia. Tanto el neonato como la madre pueden ser fuente potencial de generación de aerosoles para el equipo neonatal, por lo que la gestante deberá utilizar mascarilla quirúrgica durante todo el proceso (1-6, 29, 31).

Se consideran situaciones generadoras de aerosoles cuando ocurre intubación, extubación y/o succión de la vía aéreas, emesis, ventilación a presión positiva especialmente no invasiva como CPAP o cánulas de alto flujo, administración menos invasiva de surfactante pulmonar (LISA), traqueostomía, compresiones torácicas, procedimientos que generen tos (1,2,31). No se consideran situaciones generadoras de aerosoles al pujo materno, administración de medicamentos nebulizados o colocación de sonda orogástrica sin tos (31).

**Protección recomendada ante procedimientos generadores de aerosoles o permanencia en áreas de alta dependencia o cuidados críticos donde ocurra generación de aerosoles (ventilación a presión positiva, CPAP, cánulas de alto flujo):** Guantes desechables de un solo uso, bata manga larga desechable resistente a fluido de un solo uso, mascarilla de placa frontal con filtro (N95) o respirador purificador de aire (PAPR) de un solo uso o lavable y protección ocular (Debe desinfectarse posterior a cada uso) (1-6,29,31).

**Protección ante procedimientos no generadores de aerosoles o permanencia en áreas de baja dependencia donde no ocurra generación de aerosoles o haya distanciamiento de al menos 2 metros (alojamiento conjunto, hospitalización bajo riesgo):** Guantes desechables de un solo uso, delantal de plástico que cubra toda la ropa de un solo uso

o lavable (si no ofrece cobertura suficiente complementar con una bata no resistente a fluidos), mascarilla quirúrgica resistente a los fluidos de un solo uso, protección ocular (Debe desinfectarse después de cada paciente y/o posterior a completar un procedimiento o tarea) (1-6,29,31).

El equipo neonatal debe ser informado tan pronto como sea posible de la admisión de una gestante o un recién nacido sospechosos, probables o confirmados con COVID-19 y el equipo de reanimación y sala debe revisarse antes de que la madre ingrese a la sala (5-7, 31).

En escenarios de alta prevalencia de la infección por COVID-19 se recomienda el uso de EPP a las personas que asisten a todos los partos, incluso si la madre es asintomática (1-7, 31).

El EPP debe colocarse en un área separada pero adyacente al área de nacimientos y el miembro del equipo debe esperar fuera de la sala de nacimientos, listo para ser llamado si el neonato requiere alguna intervención. Si se anticipa que el recién nacido necesitará asistencia respiratoria, los miembros del equipo neonatal capacitados deben estar presentes en el parto y usar EPP. La estabilización y reanimación del neonato debe seguir protocolos universales de reanimación neonatal. Si se requiere equipo material o humano adicional, un miembro del personal que no haya sido contaminado debe encargarse de la logística y/o dotación (6,31).

Todo el equipo empleado en la sala de aislamiento debe desecharse o desinfectarse después de cada sesión, especialmente si va a salir del área de aislamiento. Igualmente, el EPP debe ser sustituido si está dañado, sucio o incómodo. Se recomienda realizar un registro de todo el personal que ingresa a la sala. Nunca se realizará un procedimiento, incluso de emergencia, sin el equipo de protección apropiado. Todos los utensilios, equipamiento, lencería y recursos descartables que se utilicen en el neonato con riesgo o confirmado para COVID-19 se deben desechar en recipiente dispuesto para tal fin (1,2,31).

#### **Conducta Antenatal**

*Uso de esteroides prenatales:* Se desconoce el efecto de administrar esteroides antenatales en una madre COVID-19 ante la amenaza de un parto prematuro inminente. El efecto inmunosupresor de los esteroides podría afectar la respuesta materna a la infección en COVID-19; sin embargo, el efecto positivo de los esteroides antenatales sobre la morbilidad y mortalidad neonatal es evidente. Actualmente no hay evidencia que contraindique el uso de esteroides en madres con COVID-19 con parto prematuro inminente, la decisión debe consensuarse con el especialista en infecciones y el neonatólogo. Se recomienda administrar esteroides ante el nacimiento prematuro inminente en menores de 34 semanas (Betametasona o Dexametasona 12 mg/día por dos días). Un parto o cesárea de urgencia no debe retrasarse para cumplir dicha terapia farmacológica. Se debe administrar Sulfato de Magnesio a la gestante para la neuroprotección de prematuros menores de 30 semanas de gestación (6,32-35).

#### **Modo de parto y anestesia**

El modo de parto y anestesia deben seleccionarse según las indicaciones que beneficien a la gestante y a su hijo. La decisión debe ser tomada por los equipos de obstetricia y anestesia en consenso con la decisión materna. No hay evidencia que sugiera que se prefiera un modo de nacimiento sobre el otro. Debe realizarse monitoreo cardiopulmonar, oximétrico y de bienestar fetal continuo si la madre positiva esta sintomática (5,6,9,28).

#### **Atención del Nacimiento**

La atención del nacimiento puede ser un evento de riesgo para el contagio de COVID-19. En este sentido, se recomienda disponer de áreas especiales para tal fin y emplear el personal mínimo esencial para el cuidado de la gestante y el neonato (3,5,6,9,31,38,39). El escenario más seguro aunque demanda mayor disponibilidad de recursos e interfiere con el apego madre-hijo e inclusión familiar es la realización del nacimiento en una habitación individual con presión negativa y sin acompañantes, permitiendo la visita a distancia por video. También ofrece cierto margen de seguridad el nacimiento en habitación común con presión negativa o en salas de nacimiento con aislamiento COVID-19, que implique separación de 2 metros entre madre e hijo empleando además una barrera física entre ambos espacios y un número limitado de proveedores y un sólo acompañante quien debe tener pruebas negativas para SARS-CoV-2. En escenarios de menos recursos se recomienda mantener la distancia de 2 metros entre madre e hijo aunque no se cuente con barreras físicas entre ambos espacios (1-3,5,6,31,34,38,39).

El equipo humano, que debe incluir idealmente personal con experiencia en recién nacidos debe ser convocado con anticipación, requiriéndose una planificación cuidadosa para minimizar el número quienes entran a la sala. El surtido o sustitución del EPP o equipamiento) debe ser realizado por personal adicional (5,6,29,31,38,39).

La evaluación inicial del neonato puede tener lugar en el perineo o área de cesárea siempre que sea posible. El neonato solo debe pasar al equipo neonatal si se necesita intervención, de lo contrario, debe pasar inmediatamente a la incubadora de transporte que lo conducirá a su área de cuidado definitiva (5,6,31,38,39). Debe comunicarse claramente el estado de COVID-19 del paciente a cualquier proveedor nuevo antes de su llegada a la escena o al transferir al paciente a un segundo escenario (6,31).

#### **Contacto piel con piel y apego temprano**

El escenario más seguro contraindica el apego temprano y el contacto inmediato piel con piel; sin embargo, interfiere con la adecuada relación madre-hijo y el bienestar emocional del neonato, además de demandar mayor disponibilidad de recursos materiales y humanos (31).

Ante la tasa tan baja de contagio demostrado hasta ahora y en beneficio de lograr un adecuado vínculo entre la madre y su hijo y favorecer el neurodesarrollo de este último, la Organización Mundial de la Salud (OMS) sugiere que las ma-

dres y los neonatos con COVID-19 tengan la opción de permanecer juntos en contacto piel con piel, después del nacimiento y durante el establecimiento de la lactancia materna (1,5,41).

Las decisiones compartidas con los padres antes del parto con respecto a los posibles riesgos y beneficios del cuidado piel con piel y el cuidado de la madre canguro. Dicha discusión debe incluir los riesgos de exposición tanto al neonato como a los proveedores de atención médica (1,3,5,6,31,41).

Inicialmente, se recomendaba el baño temprano del neonato hasta tener garantía de la seguridad en su retraso, aún no existe evidencia sólida para realizar esa recomendación en forma firme. En vista de la baja tasa de contagio de neonatos y los beneficios demostrados en el adecuado cumplimiento de la lactancia materna y prevención de hipoglicemia e hipotermia, se mantiene la recomendación de la Organización Mundial de la Salud de retrasar el primer baño del neonato sin riesgo de VIH al menos 6 horas e idealmente 24 horas, si existe el riesgo de hipotermia o retraso de la lactancia materna (5,6,42).

*Ligadura del cordón umbilical:* Dado que el feto ha intercambiado el mismo suministro de sangre durante todo el embarazo, si la transmisión vertical fuera posible, probablemente habría ocurrido antes del parto. La espera de al menos, 30 segundos e idealmente de 1 a 3 minutos antes de la ligadura del cordón umbilical en el neonato vigoroso mayor de 34 semanas permite una mejor precarga cardíaca del neonato y mayores depósitos de hierro e inmunoglobulinas sin aumenta el riesgo de transmisión vertical. En neonatos prematuros menores de 34 semanas es bien conocido el beneficio de la ligadura del cordón umbilical luego de 30 segundos de vida. En los neonatos en malas condiciones se recomienda la ligadura inmediata del cordón umbilical a fin de iniciar la atención de urgencia y el cumplimiento de las medidas de protección adecuadas. Actualmente, no hay evidencia que respalde otros modos de transfusión placentaria, como el ordeño del cordón umbilical (3,5,6,31,42,43).

#### **Reanimación neonatal**

Se deben seguir recomendaciones actuales universales (Por ejemplo, Programa de Resucitación Neonatal de la Academia Americana de Pediatría, AHA e ILCOR) (1,5,6,31,38-40). Todo recién nacido debe tener un asistente calificado preparado para resucitar independientemente del estado de COVID-19 (31,38-40). Es poco probable que la atención neonatal de rutina y los pasos iniciales de la reanimación neonatal (secado, estimulación táctil, evaluación de la frecuencia cardíaca y colocación de oximetría de pulso y cables electrocardiográficos) generen aerosoles (31,38-40).

En neonatos muy prematuros, se deben usar medidas de conservación de la temperatura, incluyendo la envoltura con plástico sin secar la piel, las cuales no son generadoras de aerosoles (31,38-43). La succión de la vía respiratoria después del nacimiento no debe realizarse de forma rutinaria en neonatos a que puede comprometer el inicio de la ventilación. La

succión es un procedimiento de generación de aerosol y no está indicado en neonatos sin complicaciones ventilatorias (3,6,9,31,38,39).

La instilación endotraqueal de medicamentos como surfactante o epinefrina es un procedimiento generador de aerosol, especialmente a través de un tubo sin manguito, por lo que debe realizarse por el personal más adiestrado con la debida protección. La administración de epinefrina por vía intravenosa a través de un catéter venoso umbilical bajo es la ruta de administración preferida durante la reanimación neonatal, especialmente en pacientes con riesgo o confirmación de COVID-19, por lo que la instilación intratraqueal se limitará a escenarios donde sea imposible obtener una vía endovenosa (28,31,43-46).

Si se requiere intubación, está debe ser realizada por la persona más experimentada en este procedimiento a fin de minimizar el tiempo de exposición a la vía aérea y los intentos fallidos de intubación. Lo ideal es conectar el tubo traqueal a un dispositivo de ventilación a presión positiva con un filtro de aire particulado de alta eficiencia (llamados HEPA por las siglas en inglés de *High-Efficiency Particulated Air*) cuando esté disponible. El filtro HEPA podría considerarse entre el circuito del dispositivo de pieza en T o bolsa de resucitación y la máscara. El soporte de la vía aérea entre dos personas reduce las fugas de la máscara y es recomendado en escenarios con disponibilidad de recurso humano y EPP apropiado. Igualmente, se recomienda pausar las compresiones torácicas al momento de intubar u optando a la video laringoscopia, si ésta estuviera disponible (28,31,43-47). Antes de la intubación o mientras se prepara ésta, se puede emplear una máscara facial o una máscara laríngea conectada a una bolsa de resucitación o un dispositivo con pieza en T con un filtro HEPA y sello hermético, utilizando bajos volúmenes corrientes. Se deben evitar las desconexiones para reducir la generación de aerosoles (2,6,28,31-43).

Cuando se desconoce la causa de un deterioro o colapso, considere la posibilidad de infección con COVID-19. Una alta incidencia local de enfermedad o COVID-19 confirmado en la madre debe provocar un mayor índice de sospecha (31).

### **EVALUACION DEL NEONATO CON SOSPECHA, PROBABILIDAD O CONFIRMACIÓN DE COVID-19**

#### **Manifestaciones Clínicas en el Neonato**

El examen físico del recién nacido debe completarse antes del alta para todos los neonatos. Esto no se considera generador de aerosoles, incluido si es necesario, el uso de un depresor de lengua para facilitar la inspección del paladar (1,2,5).

La información acerca de la presentación clínica y severidad de la enfermedad en neonatos es limitada y basada en reporte de casos y pequeñas series de casos. Los signos reportados entre neonatos con infección por SARS-CoV-2 incluyen fiebre, letargia, rinorrea, tos, taquipnea, aumento del tra-

bajo respiratorio, vómito, diarrea e inapetencia, signos que pueden aparecer en otras patologías neonatales. La mayoría de los neonatos a término de los reportes de casos han sido asintomáticos o presentaron enfermedad leve y recuperación sin complicaciones. Se ha descrito requerimiento de ventilación mecánica en neonatos positivos para COVID-19; sin embargo, las manifestaciones clínicas no son diferentes a las de otras entidades que afectan a los neonatos, especialmente a los prematuros o neonatos que han presentado hipoxia intrauterina por enfermedad materna (5,6,9,23,28,31,47).

#### Pruebas Diagnósticas en el Neonato

A todos los recién nacidos cuya madre curse con infección confirmada por SARS-CoV-2 se les deben tomar muestras de la vía aérea para detección del ARN viral mediante técnica de Reacción de Cadena Polimerasa por Transcriptasa Reversa (RT-PCR), considerada el estándar de oro para el diagnóstico de COVID-19. En neonatos intubados la muestra ideal es el lavado broncoalveolar, mientras que en los pacientes no intubados se recomienda realizar hisopado orofaríngeo y/o nasofaríngeo, con mejor oportunidad de resultados confiables cuando se toman ambos. La muestra debe ser tomada preferiblemente a las 24 horas de vida y luego se debe tomar otra muestra a las 48 horas de vida. El hisopado rectal también se considera de utilidad complementaria en escenarios de alta disponibilidad de pruebas (1-3,5-7,31,44).

Para la obtención de la muestra debe utilizarse el equipo de protección personal individual adecuado y cumplir los protocolos de seguridad tanto en la toma de la muestra como en el empaquetado y transporte de la misma, así como en el desecho de los implementos utilizados para tal fin. Debe disponerse de un área especial para la toma de las muestras, la cual debe ser debidamente aseada luego de su uso (31).

Dependiendo de la prevalencia local de SARS-CoV-2, se recomienda realizar RT-PCR a los neonatos readmitidos en los servicios de atención neonatal desde el hogar. La realización de hisopos nasofaríngeos y orofaríngeos en recién nacidos asintomáticos puede dar como resultado resultados falsos negativos, por lo que no se recomienda aplicar una política de tamizaje universal a los neonatos ingresados en los servicios de atención neonatal (1-3,5-7,31,40).

La toma muy temprana de muestra para pruebas puede llevar a falsos positivos (contaminación de vía aérea del neonato con fluidos maternos con ARN del SARS-CoV-2) o falsos negativos (Escasa cantidad de ARN viral inmediatamente después de nacer). Un hisopo negativo temprano no debe considerarse definitivo (2,31,47).

**Criterios para la realización de las pruebas:** (1-3,5-7,31,40,43)

- Neonatos nacidos de madres confirmadas para COVID-19, independientemente de los síntomas de la madre deben ser testeados a las 24 horas de vida. Si la primera prueba en el neonato es negativa, se debe repetir a las 48 horas de vida
- Neonatos con cuadro clínico sugestivo de COVID-19

en escenarios de alta prevalencia de la enfermedad, especialmente los que ingresan procedentes del hogar

- En el caso de neonatos sintomáticos procedentes del hogar, se debe realizar RT-PCR para SARS-CoV-2 a las 72 horas y, si las pruebas son negativas repetir a los 5 días.

El resultado de la RT-PCR para SAR-CoV-2 debe ser obtenido en un máximo de 48 horas según recomendación de la OMS (1,2). En áreas de limitada capacidad para realizar pruebas, estas deben priorizarse a neonatos con signos sugestivos de COVID-19, al igual que neonatos con exposición a COVID-19 que requieran niveles superiores de atención o que requieran hospitalización prolongada (más de 48 horas). En neonatos asintomáticos en escenarios de alta prevalencia a quien se necesita egresar antes de 48 horas, se puede realizar una sola prueba entre las 24-48 horas. Los neonatos cuya madre sea confirmada para COVID-19 y no puedan ser sometidos a pruebas moleculares deben ser considerados también como confirmados y aislados durante 14 días (1,2,5,31,43).

#### DIAGNÓSTICO DE COVID-19 (1-3,5-7,31,40,43)

**COVID-19 Positivo:** Una sola prueba RT-PCR positiva es suficiente para hacer diagnóstico en el neonato. Una vez obtenida una prueba positiva, debe repetirse cada 48-72 horas hasta obtener dos negativas y mejoría del cuadro clínico si estuviera sintomático

**COVID-19 Negativo:** Dos pruebas negativas con 24 o 48 horas de separación en neonatos con prueba positiva previa o madre con prueba positiva. Si la madre es negativa y asintomática: basta con obtener una prueba negativa en el neonato para considerarlo no infectado

Las pruebas serológicas que determinan Inmunoglobulinas totales o Inmunoglobulinas específicas (IgM e IgG) en sangre no se recomiendan para el diagnóstico de enfermedad aguda en neonatos, aunque pueden ser útiles para el seguimiento del neonato con enfermedad confirmada. Estas pruebas pueden realizarse de manera tradicional en laboratorio o mediante prueba de determinación rápida (PDR) junto al paciente con resultado en 15 a 30 minutos. Se recomienda realizar seguimiento serológico de anticuerpos en dos muestras de suero (la primera en la fase aguda y la segunda transcurridos 14-30 días) en los casos confirmados, a que la permanencia de niveles elevados de IgM manifiesta la persistencia de enfermedad activa, mientras que su descenso, seguida de ascenso de IgG demuestra el inicio del periodo de convalecencia. La desaparición de la IgM y estabilización de la IgG es signo inequívoco de recuperación (1-3,5-7,31,43).

Si se descarta COVID-19 por RT-PCR en una madre sospechosa no es necesario realizar RT-PCR a su hijo recientemente nacido. Sin embargo, sí se debe realizar RT-PCR en el neonato que reingresa con cuadro sospechosos de COVID-19 luego de haber estado en el hogar (1-3,5-7,31)

Una vez egresado el neonato, se considera ideal la deter-



minación de RT-PCR en hisopado nasofaríngeo y orofaríngeo a las 2-3 semanas después del egreso, sin embargo puede aumentar innecesariamente los costos por lo que no se recomienda de rutina (31,40).

**Laboratorio Complementario:** Sólo en neonatos sintomáticos se considerará hacer hematología, Proteína C Reactiva u otras pruebas de acuerdo a evolución (5-7,9,28,31,40).

**Diagnóstico de Imágenes:** Radiografía de tórax que presentan opacidades bilaterales con imagen en vidrio esmerilado compatibles con de neumonía. El uso de ultrasonografía torácica ofrece similares resultados con menor riesgo (5-7,9,28,31,46)

## CONDUCTA POSTNATAL

El área de ingreso del neonato cuya madre es sospechosa, probable o confirmada para COVID-19 dependerá de su condición clínica.

**Neonato Asintomático:** El ingreso en una sala de presión negativa en incubadora con medidas de higiene y barrera de cuidadores y proveedores también puede considerarse segura y permite la generación de vínculo parental y soporte emocional parcial del neonato. En caso de no disponibilidad de áreas de presión negativa, es aceptable el ingreso en la misma habitación de la madre en una incubadora con control de temperatura a 2 metros de distancia entre ambos, específicamente cuando no lo esté amamantando o realizando algún cuidado necesario, y uso de protección e higiene de piel y manos por parte de la madre ya que ofrece cierto margen de seguridad sin afectar el vínculo parental y dando soporte emocional continuo al neonato (2,5-7,9,28,31,40)

Si se ha acordado el cuidado piel con piel, cuidado madre canguro y lactancia con la madre, deben tomarse las precauciones adecuadas, incluyendo estricta higiene de la piel materna, incluyendo las manos, además del uso una máscara quirúrgica resistente a los fluidos para que la madre reduzca riesgo de propagación de gotas. La madre debe mantener aislamiento respiratorio hasta que presente resolución de la fiebre sin el uso de antipiréticos durante al menos 72 horas y mejoría clínica aunque no sea completa, además de dos pruebas RT-PCR negativas, separadas por 24 horas. No se recomienda el uso de mascarillas faciales en neonatos. En el caso de madres sospechosas o probables en las que se esté esperando el resultado de RT-CPR, se deben mantener estas medidas hasta obtener el resultado. Igualmente, si la RT-PCR del neonato es positiva, se puede suspender el aislamiento entre madre e hijo (1,2,5,6,9,31)

La visita familiar a través de video es lo más recomendable si existe la disponibilidad. Una alternativa menos segura es la visita de familiares que tengan pruebas negativas para COVID-19 una vez que la madre no sea contagiosa (mejoría de síntomas, sin fiebre en ausencia de antipiréticos y dos pruebas RT-PCR negativas) (2,31).

Si el test para SARS-CoV-2 del neonato resulta negativo y se descarta la infección, se puede suspender el aislamiento pudiendo ser atendido de forma rutinaria por su cuidador principal sano. Cuando sea apropiado, se debe facilitar el alta temprana con la madre, o con el padre o cuidador sano, si la madre tuviera que ser hospitalizada (6,9,31,40).

En los neonatos enfermos se limitarán las visitas a excepción de la madre, o cuidador principal sano si la madre no puede, que debe utilizar medidas de aislamiento para el acceso al área de hospitalización (2,6,9,31).

**Neonato Sintomático:** Los recientemente nacidos con signos clínicos o prematuros que requieren cuidados especiales deben ingresar a un área de aislamiento para COVID-19 que cumpla con los requerimientos de su condición, preferiblemente con presión negativa. Esta condición se puede cumplir tanto en las áreas de cuidados intermedios como en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN). En neonatos con síntomas leves se puede considerar el manejo junto a la madre si la condición de ambos lo permite, con la finalidad de evitar la admisión en servicios comunes, si esto es posible y seguro. En el caso de neonatos sintomáticos procedentes del hogar deben ser ingresados en una incubadora cerrada con control de temperatura hasta descartar infección por SARS-CoV-2 (2,6,9,31,40).

En todo neonato sintomático debe realizarse monitoreo respiratorio y de signos vitales estricto. Los neonatos que requieren admisión al servicio de atención neonatal deben ser evaluados por un profesional debidamente capacitado y empleado el EPP apropiado (1,2,6,9,28,31,40).

**Soporte Respiratorio y Manejo de la Vía Aérea:** Todos los neonatos que requieran asistencia respiratoria deben permanecer en una incubadora cerrada (2,5-7,9,28,31,40).

La intubación debe ser realizada por personal con mayor experiencia. El uso de un video laringoscopio debe considerarse para la intubación cuando esté disponible, ya que esto podría facilitar mantener al neonato dentro de la incubadora (28,31,40)

La ventilación a presión positiva intermitente o continua (CPAP) y la administración de oxígeno a alto flujo (2 l/min o más) son situaciones generadoras de aerosoles y por lo que requiere el uso de la EPP por parte del personal del área. Durante el uso de dispositivos de CPAP, la extremidad espiratoria del circuito debe colocarse dentro de la incubadora siempre que sea posible. Por otra parte, se recomienda la colocación de filtro HEPA en la fase espiratoria de los circuitos del soporte ventilatorio (28,31,40,46).

Se recomienda la succión en línea con tubos traqueales, si existe la disponibilidad. Si esto no es posible, se recomienda limitar en lo posible la succión o cualquier tipo de desconexión del tubo traqueal (28,31,40,46).

En neonatos prematuros o con patología respiratoria anticipable (hernia diafrágica, etc.) que requiera soporte respiratorio se debe realizar RT-PCR a las 72 horas y repetir a los 5 días (31,40,46).

Si las manifestaciones clínicas se resuelven y se suspende el soporte respiratorio puede ser retirado del área de aislamiento pero debe permanecer en incubadora por 14 días o hasta egresar, lo que ocurra primero (28,31,40,46). En neonatos que permanezcan sintomáticos por patología respiratoria no COVID-19 pueden salir del aislamiento una vez que las dos pruebas RT-PCR para SARS-CoV-2 sea negativa (31,40,46).

#### **Neonato expuesto a proveedor de salud positivo para COVID-19**

Es muy raro este tipo de contagio y se puede presentar en neonatos sometidos a procedimientos de contacto estrecho con proveedor enfermo como, por ejemplo, intubación traqueal. Se debe colocar en incubadora y realizar RT-PCR. Dos muestras negativas separadas 24 horas es criterio de ausencia de contagio. En escenarios de escasos recursos o muy alta demanda de servicios se recomienda observar al neonato y realizar pruebas sólo si aparecen síntomas, recomendando la protección de contagio de sus contactos mediante el uso de mascarilla e higiene de manos por parte de sus cuidadores (31).

### **LACTANCIA MATERNA**

La OMS recomienda mantener el amamantamiento tanto en casos de madres confirmadas como probables, siempre y cuando se mantengan medidas para la prevención de infección por transmitida por gotas y por contacto (higiene de piel y manos y uso de mascarilla facial). En madres sintomáticas moderadas a severas que requieran cuidados especiales se puede realizar extracción de leche tomando las máximas precauciones de aislamiento y que esta sea administrada al neonato por un cuidador sano (5,6,9,48,49)

#### **Tratamiento Farmacológico**

Hasta el momento no existen recomendaciones farmacológicas en el manejo del neonato con COVID-19 más allá del manejo convencional del neonato con dificultad respiratoria (soporte respiratorio, oxígeno, surfactante pulmonar). No hay evidencia hasta la fecha de que la administración de inmunoglobulinas, antivirales y esteroides mejore los resultados de los recién nacidos con COVID-19 (1,2,5-7,9,28,31,40)

#### **Transporte del neonato**

El transporte del neonato tanto dentro del centro de salud como el traslado interhospitalario se debe realizar en una incubadora de transporte cerrada y con filtros, siguiendo las medidas de aislamiento por parte del personal sanitario encargado del mismo. Se deben evitar los procedimientos que puedan generar aerosoles como nebulizaciones, aspiración de secreciones respiratorias o ventilación manual. Las fases espiratorias de los circuitos de CPAP deben quedar dentro de la incubadora. Siempre que sea posible, todos los procedimientos deben realizarse en el lugar donde se decidió el aislamiento y con un número mínimo de personal presente, evitando procedimientos innecesarios durante el traslado. Las transferencias deben limitarse al mínimo (1,2,5,6,9,31,40,43).

El transporte interhospitalario se debe realizar en una ambulancia con la cabina del conductor físicamente separada del área de transporte del paciente. Una vez finalizado el transporte se procederá inmediatamente a la desinfección del vehículo y a la gestión de los residuos producidos la incubadora de transporte se limpiará con los productos desinfectantes habituales (5,6,31,43).

### **CUIDADOS CENTRADOS EN LA FAMILIA EN TIEMPOS DE COVID-19**

Los beneficios del contacto prolongado con los padres, incluido el cuidado piel con piel y la participación activa en el cuidado de su neonato, están bien documentados, al igual que las ventajas establecidas desde hace mucho tiempo de la lactancia materna. En un momento tan estresante, es importante que ambos padres puedan estar presentes juntos, al menos durante parte del día, a menos que dicha práctica sea claramente perjudicial para otros neonatos y/o personal del servicio de atención neonatal (1,5,6,50).

Las unidades neonatales deberán considerar promover el distanciamiento social recomendado tanto para el personal como para los padres. Las medidas pueden incluir que se solicite a los padres que usen cubiertas faciales y cambios en la organización de los espacios de atención de neonatos. Las unidades de atención neonatal deben disponer de dispositivos para aseo de manos, al igual que agua y jabón, de la misma forma que soluciones a base de alcohol para tal fin. Los servicios de atención neonatal deben proporcionar máscaras faciales a los padres si estos carecen de recursos para obtenerlas (6,9,31,43,50).

Debe sopesarse el riesgo de transmisión del SARS-CoV-2 y la afectación de las relaciones familiares y desarrollo infantil ante el escenario de distanciamiento familiar, incluyendo la cobertura facial en el periodo neonatal. Por tal razón, si existe suficiente distanciamiento entre los grupos familiares y con el personal de salud del servicio neonatal y además, se mantiene el aseo de manos dentro y fuera de la unidad neonatal, el riesgo de contagio por parte de los padres no es significativo en ausencia de cobertura facial (31,43,50).

Aunque los padres no deben ser vistos como visitantes, en espacios limitados las unidades pueden considerar restringir el número de visitantes presentes en el servicio de atención neonatal cuando transmisión viral sea de alta prevalencia (31). La institución debe ofrecer las pruebas a los padres sintomáticos o con contacto estrecho positivo para COVID-19 a fin de minimizar la separación innecesaria (6,31).

### **CRITERIOS PARA INTERRUPCIÓN DE AISLAMIENTO ENTRE MADRE E HIJO**

El escenario más seguro es realizar la interrupción del aislamiento madre-hijo, una vez que la madre esté afebril por 72 horas sin antipiréticos y presente mejoría de los síntomas ade-

más de tener 2 hisopados orofaríngeo y nasofaríngeo negativos para SARS-CoV-2, separados 24 horas. Algunos autores han reportado como seguro realizar la interrupción con una sola prueba negativa, especialmente si la disponibilidad de pruebas es insuficiente. En escenarios de disponibilidad escasa de pruebas, se acepta la interrupción del aislamiento una vez que la madre está afebril sin antipiréticos y presenta mejoría de los síntomas, recomendando el aseo de manos y normas de higiene ambientales, además de vigilancia de signos de alarma (1,2,5-7,9,31,40,50).

### EGRESO DE UN NEONATO CONFIRMADO PARA COVID-19

Idealmente en escenarios con disponibilidad de recursos suficientes, los neonatos con COVID-19 confirmada, puede egresar al lograr mejoría clínica y 2 RT-PCR negativas en hisopado orofaríngeo y nasofaríngeo tomadas con 24 horas de diferencia. En escenarios con menor disponibilidad de pruebas RT-PCR, puede ser confiable el egreso del neonato asintomático al tener una RT-PCR negativa en exudado nasofaríngeo u orofaríngeo. En neonatos que tuvieron enfermedad moderada o severa también se debe considerar la mejoría radiológica (1,2,5-7,9,31,40).

En neonatos saludables no se requiere tener el resultado de las pruebas confirmatorias de SARS-CoV-2 para egresar y estas pueden ser comunicadas a la familia y/o personal de salud que realiza monitoreo ambulatorio (1,2,5,6,31,43).

El caso de neonato con RT-PCR negativa cuya madre tiene aún RT-PCR positiva y síntomas, se recomienda idealmente, egresar al neonato con un familiar saludable con prueba negativa para SARS-COV-2 hasta que la madre esté afebril sin antipiréticos con mejoría de síntomas y con dos hisopados cada 24 horas. Ante la ausencia de familiar para el cuidado o ante la intención manifiesta de la madre a permanecer con el neonato, puede entregarse a la madre manteniendo aislamiento respiratorio hasta que ella esté afebril sin antipiréticos con mejoría de síntomas y con dos hisopados separados 24 horas (1,2,5,6,31,43).

En casos excepcionales, especialmente de saturación de los servicios de salud, se puede entregar a la madre con aislamiento respiratorio para evitar contagio sin necesidad de realizar pruebas en ella, salvo que su estado no se resuelva en 14 días o empeore. En este caso se deben garantizar mecanismos de seguimiento y soporte familiar en la comunidad (1,2,6,31,40).

Pruebas de tamizaje neonatal: Las pruebas de tamizaje neonatal deben realizarse preferiblemente antes de abandonar el hospital con la finalidad de evitar el retorno posterior (1,2,5,6,9,49).

Las pruebas sanguíneas para tamizaje neonatal deben realizarse como de costumbre identificando las muestras en caso de neonatos con prueba confirmada para COVID-19. Se introducirá el cartón en una bolsa de plástico de cierre hermético

y aviso del riesgo al laboratorio (1,2,5,6,31,49).

El tamizaje auditivo, de cardiopatías, displasia de cadera u otros dentro de los protocolos de la institución, deben realizarse al alta con la finalidad de evitar retornos adicionales al hospital (1,2,5,6,31,49). El tamizaje de retinopatía de la prematuridad, osteopenia de la prematuridad, colestasis neonatal, anemia y neurodesarrollo debe realizarse antes de egresar a un neonato prematuro o de riesgo no COVID-19 (2,6,9,49).

### SEGUIMIENTO

El neonato egresado debe estar aislado en el hogar hasta cumplir 14 días desde el nacimiento. Es recomendable realizar un seguimiento clínico tras el alta de aquellos neonatos confirmados, especialmente si tuvieron síntomas, en un periodo de tiempo aproximado de dos semanas. El seguimiento puede realizarse de forma no presencial, si existe la posibilidad de comunicación a distancia y el neonato está asintomático. En este periodo tendrá aislamiento domiciliario (1,2,5,6,31,40,49,50).

Deben realizarse recomendaciones claras y detalladas sobre cuidados, signos de alarma, al igual que ruta a seguir para la atención en caso de emergencia. Se recomienda el uso de redes comunitarias o consulta a distancia acordes a disponibilidad. Se recomienda realizar el seguimiento de los neonatos de riesgo a través de comunicación a distancia, empleando protocolos para tal fin basados en el interrogatorio familiar (1,2,5,6,31,40,51).

### REFERENCIAS

1. World Health Organization. Infection, prevention and control during health care when COVID-19 is suspected March. 2020. [Consultado 01/8/2020]. Disponible en: [https://www.who.int/publications/i/item/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected-20200125](https://www.who.int/publications/i/item/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected-20200125).
2. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease. Care for Newborns. [Consultado 01/8/2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/caring-for-newborns.html>.
3. Duran P, Berman S, Niermeyer S, Jaenisch T, Forster T, Gomez Ponce de Leon R, et al. COVID-19 and newborn health: systematic review. *Rev Panam Salud Publica*. 2020;44:e54. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.54>
4. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis*. 2020; [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30243-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7)
5. American Academy of Pediatrics. Clinical Guidance. Critical Updates on COVID-19. [Consultado 01/8/2020]. Disponible en: <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/>
6. Royal College of Paediatrics and Child Health. British Association of Perinatal Medicine. COVID-19-guidance for neonatal settings. [Consultado 01/8/2020]. Disponible en: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/covid-19-guidance-neonatal-settings>
7. Ma X, Zhu J, MD, Du L. Neonatal Management During the

- Coronavirus Disease (COVID-19) Outbreak: The Chinese Experience. *NeoReviews*.2020;21; e293 [Consultado 01/8/2020]. Disponible en: <http://neoreviews.aappublications.org/content/21/5/e293>
8. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, Tong S. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. [published online ahead of print March 16, 2020] *Pediatrics*. 2020;145(6): e20200702 10.1542/peds.2020-0702
  9. Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones para el manejo del recién nacido en relación con la infección por SARS-CoV-2. Versión 6.2. [Consultado 01/8/2020]. Disponible en: <https://www.seneo.es/index.php/recomendaciones-covid-19-seneo>
  10. Zeng L, Xia S, Yuan W, Yan K, Xiao F, Shao J, et al. Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr*. 2020. [Consultado 01/8/2020]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2763787>.
  11. Smith V, Seo D, Warty R, Payne O, Salih M, Chin KL, et al. Maternal and neonatal outcomes associated with COVID-19 infection: A systematic review. *PLoS ONE*. 2020; 15(6): e0234187. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234187>
  12. Rasmussen SA, Smulian JC, Lednický JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222: 415–426.
  13. Kimberlin DW, Stagno S. Can SARS-CoV-2 infection be acquired in utero?: more definitive evidence is needed. *JAMA*. 2020;323(18):1788–1789
  14. Amouroux A, Attie-Bitach T, Martinovic J, Leruez-Ville M, Ville Y. Evidence for and against vertical transmission for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(1): E1-91. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.039>. (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000293782030524X>)
  15. Fan C, Lei D, Fang C, Li C, Wang M, Liu Y, et al. Perinatal transmission of COVID-19 associated SARS-CoV-2: should we worry?. *Clin Inf Dis*.2020; ciae226, <https://doi.org/10.1093/cid/ciae226>
  16. Simões e Silva AC, Leal CR. Is SARS-CoV-2 Vertically Transmitted?. *Front Pediatr*. 2020; 8:276. doi: 10.3389/fped.2020.00276
  17. Karimi-Zarchi M, Neamatzadeh H, Dastgheib SA, Abbasi H, Mirjalili SR, Behforouz A, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 19 (COVID-19) from infected pregnant mothers to neonates: a review. *Fetal Pediatr Pathol*. 2020: 1-5. <https://doi.org/10.1080/15513815.2020.1747120>
  18. Alzamora MC, Paredes T, Caceres D, Webb CM, Valdez LM, La Rosa M. Severe COVID-19 during Pregnancy and Possible Vertical Transmission. *Am J Perinatol*. 2020;37:861–865. DOI <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710050>. ISSN 0735-1631
  19. Schwartz DA. An Analysis of 38 pregnant women with COVID-19, their newborn infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2 Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes. *Arch Pathol Lab Med*. 2020; 144:799–805; doi:10.5858a/arpa.2020-0901-SA
  20. Cheruiyot I, Henry BM, Lippl G. Is there evidence of intra-uterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in samples tested by quantitative RT-PCR?. *Europ J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020; 249: 100–101 <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.04.034>
  21. Wang C, Zhou YH, Yang HX, Poon LC. Intrauterine vertical transmission of SARS-CoV-2: what we know so far. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020; 55: 724–725. DOI: 10.1002/uog.22045
  22. Shalish W, Lakshminrusimha S, Manzoni P, Keszler M, Sant'Anna GM. COVID-19 and Neonatal Respiratory Care: Current Evidence and Practical Approach. *Am J Perinatol*. 2020;37: 780–791
  23. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. 2020;395(10226):809–815. doi:10.1016/S0140-6736(20)30360-3
  24. Penfield CA, Brubaker SG, Lighter J, Ratner AJ, Thomas KM, Meyer JA. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in placental and fetal membrane samples. *Am J Obstet Gynecol*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100133>
  25. Zheng QL, Duan T, Jin LP. Single-cell RNA expression profiling of ACE2 and AXL in the human maternal-Fetal interface. *Reprod Dev Med*. 2020;4(1):7.
  26. Amatya S, Corr TE, Gandhi CK, Glass KM, Kresch MJ, Mujisce DJ, et al. Management of newborns exposed to mothers with confirmed or suspected COVID-19 *J Perinatol*. 2020; 21:1-0 <https://doi.org/10.1038/s41372-020-0695-0>
  27. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA*. 2020;323(18):1846–1848. doi:10.1001/jama.2020.4621
  28. Zeng H, Xu C, Fan J, Tang Y, Deng Q, Zhang W, et al. Antibodies in Infants Born to Mothers with COVID-19 Pneumonia. *JAMA*. 2020; 323 (18): 1848–1849. [Consultado 08/8/2020]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/>
  29. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han Kai, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020; 323(18):1843–1844
  30. Chang L, Zhao L, Gong H, Wang L, Wang L. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 RNA Detected in Blood Donations *Emerg Infect Dis*. 2020; 26 (7): 1631–1633 doi: 10.3201/eid2607.200839
  31. Chandrasekharan P, Vento M, Trevisanuto D, Partridge E, Underwood MA, Wiedeman J, et al. Neonatal Resuscitation and Postresuscitation Care of Infants Born to Mothers with Suspected or Confirmed SARS-CoV-2 Infection. *Am J Perinatol*. 2020; 37:813–824
  32. McIntosh JJ. Corticosteroid guidance for pregnancy during COVID-19 pandemic. *Am J Perinatol*. 2020;37(8):809 [Consultado 08/8/2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7356057/>
  33. Stefanovic V. COVID-19 infection during pregnancy: fetus as a patient deserves more attention. *J Perinat Med*. 2020; 48(5): 438–440
  34. Klein K, McClure EM, Colaci D. The antenatal corticosteroids trial (ACT): a secondary analysis to explore site differences in a multi-country trial. *Reprod Health* .2016;13(1):64
  35. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice advisory: novel coronavirus 2019 (COVID-19). 2020. [Consultado 05/8/2020]. Disponible en: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/03/novel-coronavirus-2019>.
  36. Madar J, Roehr C, Ainsworth S, Ersdal H, Morley C, Rüdiger M, et al. Newborn care and life support: European Resuscitation Council COVID-19 Guidelines. *Notfall und Rettungsmedizin*. 2020; 23(4). <https://doi.org/10.1007/s10049-020-00722-7>
  37. Edelson DP, Sasson C, Chan PS, Atkins DL, Aziz K, Becker LB, et al. On behalf of the American Heart Association. Interim

- Guidance for Basic and Advanced Life Support in Adults, Children, and Neonates with Suspected or Confirmed COVID-19. From the Emergency Cardiovascular Care Committee and Get with The Guidelines-Resuscitation Adult and Pediatric Task Forces of the American Heart Association. *Circulation*. 2020; 141: e933–e943. doi: 10.1161/circulationaha.120.047463
38. Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, Ferrari ME, Pusiolo A, Nocerino A, et al. SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr*. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03684-7>
  39. Trevisanuto D, Moschino L, Doglioni N, Roehr CC, Gervasi MT, Baraldi E. Neonatal resuscitation where the mother has a suspected or confirmed novel coronavirus (SARS-CoV-2) infection: suggestion for a pragmatic action plan. *Neonatology*. 2020; 1:1-8. DOI: 10.1159/000507935
  40. World Health Organization. Breastfeeding and COVID-19. scientific Brief. Geneva: World Health Organization; 2020 [Consultado 02/8/2020]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/breastfeeding-and-covid-19>
  41. World Health Organization. Recommendations on newborn health: guidelines approved by the WHO Guidelines Review Committee. Geneva: World Health Organization; 2017 (WHO/MCA/17.07). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [Consultado 08/8/2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259269>
  42. Carvalho WB, Gibelli MABC, Krebs VLJ, Calil VMLT, Johnston C. Expert recommendations for the care of newborns of mothers with COVID-19. *Clinics*. 2020; 75:e1932. DOI: 10.6061/clinics/2020/e1932
  43. World Health Organization. Clinical management of COVID-19. [Consultado 08/8/2020]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/clinical-management-of-covid-19>
  44. Wang L, Shi Y, Xiao T, Fu J, Feng X, Mu D, et al. Chinese expert consensus on the perinatal and neonatal management for the prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection. *Ann Translat Med*. 2020; 8(3).
  45. Oficina Panamericana Sanitaria. COVID-19: Recomendaciones para el cuidado integral de mujeres embarazadas y recién nacidos. [Consultado 01/8/2020]. Disponible en: [https://www.paho.org/clap/images/PDF/COVID19embarazoyreciennacido/COVID19\\_embarazadas\\_y\\_recin\\_nacidos\\_CLA\\_P\\_Versin\\_27-](https://www.paho.org/clap/images/PDF/COVID19embarazoyreciennacido/COVID19_embarazadas_y_recin_nacidos_CLA_P_Versin_27-)
  46. Lu Q, Shi Y. Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologist need to know. *J Med Virol*. 2020;92(6):564-7. <https://doi.org/10.1002/jmv.25740>
  47. Davanzo R. Breast feeding at the time of COVID-19: do not forget expressed mother's milk, please. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2020; 105: 455
  48. American Academy of Pediatrics. Guidance on Newborn Screening during COVID-19. [Consultado 03/8/2020]. Disponible en: <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/guidance-on-newborn-screening-during-covid-19/>
  49. American Academy of Pediatrics. Families Involved with the Child Welfare System during the COVID-19 Pandemic. [Consultado 04/8/2020]. Disponible en: <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/guidance-for-children-and-families-involved-with-the-child-welfare-system-during-the-covid-19-pandemic/>
  50. American Academy of Pediatrics. Guidance on the Necessary Use of Telehealth During the COVID-19 Pandemic. [Consultado 03/8/2020]. Disponible en: <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/guidance-on-the-necessary-use-of-telehealth-during-the-covid-19-pandemic/>

## LACTANCIA MATERNA EN EL CONTEXTO COVID-19.

Elvia Badell (1), Darfel Lorena Duque (2), Jualymargot Martínez (3),  
Ana Lizette Rojas C (4), María Luisa Suzzarini (5)

### RESUMEN

Muchos países trabajan para prevenir la infección de niños con SARS-CoV-2. La OMS, UNICEF, Academia Americana de Pediatría (AAP) y Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría (SVPP) recomiendan lactancia materna como alimento ideal para recién nacidos y niños con COVID-19. La promoción de sustitutos de lactancia materna afecta el desarrollo neuroendocrino colocando al niño en riesgo de infecciones recurrentes, malnutrición y muerte. La pandemia de COVID-19 junto a la crisis humanitaria compleja en Venezuela más la falta de medidas básicas de higiene, ha aumentado los índices de desnutrición y pobreza. Este documento proveerá recomendaciones para el personal de salud y madres, sobre lactancia, dieta complementaria durante y después de esta pandemia.

**Palabras clave:** Lactancia materna, lactancia en COVID-19, alimentación complementaria, bancos de Leche, código de sucedáneos

### BREAST FEEDING IN THE COVID-19 CONTEXT

#### SUMMARY

Many countries are working on policies to prevent infection with SARS-CoV-2 in infants. The WHO, UNICEF, American Academy of Pediatrics (AAP) and the Venezuelan Society of Pediatrics (SVPP) recommendations establish breast milk as the ideal feeding for newborns and children with COVID – 19. Promoting breastmilk substitutes like formula can disesteem breastfeeding. This affects the infant neuroendocrine development, rendering infants at risk for recurrent infections, malnutrition and death. The COVID-19 pandemic in the setting of the complex preexisting humanitarian crisis of Venezuela has brought even higher indexes of malnourishment, poverty and lack of basic health services. This document is intended to provide recommendations to health care workers, milk bank personnel, mothers and caregivers about breastfeeding and complementary feeding to be maintained during and after COVID-19 pandemic.

**Keywords:** Breastfeeding, breastfeeding in COVID-19, complementary feeding, milk banks, substitutes code.

### INTRODUCCION

La pandemia de COVID-19 modificó al mundo su forma de vida aún faltan muchos meses para estar seguros de retomar una nueva cotidianidad. Para mantener la seguridad alimentaria en nuestros niños la lactancia materna, en este crítico momento, se crece en importancia siendo el único alimento ideal para lactantes y niños pequeños en emergencia (ALNP-E). Ofreceremos el mejor consejo para las madres: promover, proteger y mantener la lactancia materna exclusiva durante seis meses y complementaria hasta los dos años o más.

### ACCIONES DE GOBIERNO

Los lineamientos descritos aquí, se enmarcan en la mejor

evidencia científica descrita hasta ahora y las recomendaciones disponibles, serán actualizadas, a medida que aparezcan nuevas evidencias.

La posibilidad de transmisión de SARS-CoV-2 directa de madre a hijo no ha sido comprobada, hay pocos estudios que evidencien la presencia de virus en la leche materna (LM). Durante la década 70-80, políticas para protección de bebés producto de madres positivas VIH eran la separación y alimentación con fórmula; al aplicarse en países subdesarrollados, promovieron la mortalidad infantil por diarrea, neumonía y desnutrición, asociadas al mal manejo de fórmulas infantiles (1).

Los gobiernos no deben olvidar estas experiencias durante la toma de decisiones en esta pandemia, para beneficiar a la población.

Estados Unidos de Norteamérica, maneja programas federales de alto alcance a la población concentrados en el uso de Teleconsulta. El programa Women, Infant and Children (WIC), mejora el bienestar de las familias que participan, siguiendo lineamientos de la OMS y el CDC (2). Se encarga de la educación en nutrición, protección, promoción y apoyo a la lactancia materna por expertos en ésta, IBCLC (International Board Certified Lactation Consultant) y nutricionistas quienes educan a las madres sobre el tema, durante el embarazo y después del parto. Madres lactando exclusiva-

- (1) Pediatra Vice-Presidente SVPP. Miembro de Cortesía ANM. Certificada UNICEF en lactancia. Colaborador Docente Cátedra de Pediatría Escuela Vargas UCV.
- (2) Pediatra. Miembro activo SVPP Filial Lara. Expresidente Filial Lara.
- (3) Pediatra. Miembro SVPP Filial Lara.
- (4) Pediatra Infectólogo perinatal. Docente Universidad Técnica particular Loja. Ecuador. Miembro SVPP Filial Lara.
- (5) Pediatra IBCLC. Sonder Health. Especialista en investigación. Laboratorio Thompson para regeneración ortopédica de la Universidad de Missouri, USA.

mente reciben apoyo nutricional y tienen acceso a extractores de leche humana (LH) (3). En cada estado existen leyes de forma independiente en apoyo a la lactancia (4,5).

El Ministerio de Sanidad de España publicó un documento técnico para el manejo de la mujer embarazada y recién nacido con COVID-19. La Sociedad Española de Neonatología, Sociedad Italiana de Neonatología y UENPS (Unión of European Neonatal and Perinatal Societies) recomiendan alojamiento conjunto en madre asintomática, con sospecha de infección o confirmada. Tomando las medidas de prevención de infección por microorganismos que se transmiten por gotas de saliva y siguiendo lineamientos de la OMS y el CDC. (6, 7)

En Colombia, Argentina, El Salvador y México, han publicado algoritmos considerando las recomendaciones de la OMS (4,8-10)

**Estos lineamientos incluyen que la madre debe:**

- Lavarse las manos con agua y jabón por 20 segundos antes de tocar al bebé y manejar el equipo de extracción.
- Utilizar bata limpia durante el amamantamiento, lavada frecuentemente y utilizarla solo para este propósito.
- Utilizar tapa boca, cubriendo nariz y boca. Evitar toser o hablar durante la lactancia. En caso de toser o estornudar, cambiar el tapaboca y lavarse las manos.

**Alojamiento conjunto:**

- Mantener la cuna a 2 metros de la cama de la madre.
- Las habitaciones no pueden ser compartidas con otros pacientes.
- Asegurar insumos para lavado de manos.
- Ubicar un familiar sano que pueda ayudar a cuidar al bebé, manteniendo las medidas de prevención.

**Separación temporal:**

- Iniciar extracción manual lo más pronto posible, manteniendo medidas de higiene.
- Usar extractor de leche con cuidados especiales para su limpieza.

**Bancos de Leche Humana (BLH):**

- Los BLH continúan en servicio con medidas preventivas de seguridad.
- La donación está permitida mientras se cumplan medidas de higiene durante la extracción, almacenamiento y manejo, supervisadas por personal de salud.
- Las mujeres con sospecha o confirmadas de COVID-19 no podrán donar por medidas de aislamiento.

En 2007 la Comisión Permanente Familia, Mujer y Juventud, de la Asamblea Nacional de la República Bolivariana de Venezuela, aprobó la Ley de Promoción, Protección y Apoyo a la Lactancia Materna. Esta ley no se cumple por limitaciones del sistema de salud venezolano. Las medidas básicas de higiene como agua y jabón, que ayudan a la prevención y propagación del SARS-CoV-2 están ausentes en Venezuela.

Los lineamientos que otros países han definido están so-

portados en guías básicas de cuidado para la salud y prevención de cualquier enfermedad viral. Recordando la experiencia con la epidemia de VIH en 1985 debemos tomar decisiones y adoptar medidas de acuerdo con la terrible situación que presenta el país. El gobierno venezolano debe hacer mayor énfasis en promover, proteger y apoyar la lactancia materna, ya que, sus componentes inmunológicos disminuyen la probabilidad de contraer otras enfermedades que aumenten la mortalidad infantil.

**PROTECCION DURANTE LA ACTUACION CLINICA**

Los recién nacidos con COVID-19 no han mostrado tener riesgos para complicaciones severas, aun cuando la transmisión postnatal por secreciones maternas es motivo de cuidado (CDC). Hay pocos reportes de casos de lactantes con COVID-19 donde la mayoría experimentaron enfermedad leve. Reportes de contagios por líquido amniótico son escasos; la presencia de ARN del virus SARS-CoV-2 en LM se ha demostrado en pocos casos y se determinó que es incapaz de replicarse por lo que no pudo causar infección. Hasta ahora la LM no es una fuente de transmisión ni de infección al bebé (11).

El riesgo de transmisión vertical, perinatal y durante el periodo neonatal de presentar COVID-19 es aún desconocido, debemos realizar prácticas clínicas seguras, en pro del control de la infección en la madre y en el neonato con riesgo a desarrollar infección, identificando los factores potenciales de riesgo asociados a la transmisión en los primeros días de vida (12).

**Recomendaciones de la Academia de Lactancia Materna de Medicina (ABM por sus siglas en inglés):**

La LM ofrece protección contra muchas enfermedades, hay raras excepciones donde ésta no es recomendada. En infección por SARS-CoV o MERS-CoV, ambos Coronavirus, se mantuvo la lactancia. En esta pandemia de COVID-19, la recomendación del CDC es mantener la lactancia materna en el recién nacido tomando precauciones para evitar el contagio a través de gotas nasales al bebé. La OMS debido a las bajas tasas de transmisión de virus respiratorios a través de la LH sugiere a madres con COVID-19 lactar (12,13).

**Actuación en recién nacidos sin complicación:**

*En el Hospital:*

Respetar el deseo materno sobre el tipo de parto que quiera la madre. En caso de parto vaginal o cesárea sin complicación:

- Pinzamiento oportuno del cordón umbilical: entre uno a tres minutos después del nacimiento.
- Contacto piel con piel: en la primera hora de vida, sin interrupciones, este es facilitador del establecimiento de conductas neuroendocrinas y de la modulación de la microbiota humana que se instala a través de la trans-

ferencia de microbios maternos generando memoria inmunológica en el niño.

- Lactancia materna precoz: en el momento del contacto piel con piel. El calostro siembra en el niño bacterias y sustancias bioactivas instalándose una microbiota intestinal deseable confiriéndoles las mejores herramientas para su sistema de inmunológico (14).
- Permitir el alojamiento conjunto: la madre debe alimentar al bebé a las primeras señales de hambre (14).

La elección de amamantar es siempre de la madre y la familia. Declaración de la ABM sobre Coronavirus 2019 (15).

Si la madre está sana, ha tenido contacto, es una paciente bajo investigación (PUI) asintomática o con síntomas leves de COVID-19, puede amamantar con medidas de protección que disminuyan el riesgo al bebé de contaminarse.

Si la madre tiene COVID-19, puede amamantar o proporcionar su leche extraída al bebé por un cuidador sano y así limita la exposición de éste.

*Puede ocurrir:*

- Alojamiento conjunto: Permanecen juntos en la habitación, sin otro paciente, con separación entre la cuna y la cama de dos metros, cumpliendo medidas de protección con otro adulto sano que cuida al bebé.
- Separación temporal: Considerar si los beneficios de la separación son mayores a los riesgos de contaminar al niño. Informar a la madre y a la familia para escoger la mejor decisión.

Si la madre enferma por COVID-19 amerita atención médica intrahospitalaria, orientar por expertos a las madres con deseo de amamantar, a extraer su leche de forma manual o mecánica, con un extractor de uso exclusivo, asegurando el suministro de LH, para su uso posterior.

Cumplir medidas de higiene, garantizando la calidad de la LH. En cada sesión de extracción, todas las partes que entren en contacto con la LM deben lavarse bien y la bomba completa debe desinfectarse adecuadamente. Esta LM extraída debe ser ofrecida al recién nacido por un cuidador sano (15).

### **Recomendaciones en casa:**

En casa una madre convaleciente de COVID-19 puede haber sido separada de su bebé después del nacimiento o haber experimentado otros eventos que afecten la lactancia, sin embargo, la AAP sostiene que la lactancia materna es la mejor opción para la ALNP-E de COVID-19. Hay publicaciones donde muestran presencia de ácido ribonucleico (ARN) del SARS-CoV-2 en la LM; se desconoce si el virus infeccioso viable está presente o si se encuentran anticuerpos protectores. (16)

Siendo innumerables los beneficios de la lactancia materna, los pediatras la defendemos y promovemos en Venezuela, por la situación social precaria, donde se dificulta al bebé recibir otro tipo de alimentación que no sea LH.

Las madres deben ser orientadas por expertos en lactancia, garantizando el éxito en esta al egreso del hospital (17).

Madre confirmada COVID-19, sintomática o PUI de COVID-19, tomar precauciones con el bebé:

- Lavado de manos según OMS, uso de alcohol 60% 95% antes y después de remover el equipo de protección personal (EPP). Desinfectar todo material considerado potencialmente contaminado (12).
- Uso de tapa boca, mientras manipula, amamanta o alimenta con LH a través de cucharilla, taza, jeringa o dedo al niño.

Puede extraer la LH manualmente o con extractor, cumpliendo medidas de higiene. Puede darse por adulto sano cuidador.

## **MARCO LEGAL DE PROTECCION DE LACTANCIA MATERNA.**

Protegiendo las propuestas de la OMS a partir de la Estrategia Global para la ALNP-E (18) se usa el Código Internacional de Comercialización de Sucedáneos de la Leche Materna (CISLM) (19).

En 2002, la SVPP realizó la primera revisión y actualización del Código de Ética para el uso de Fórmulas Lácteas en los primeros seis meses de vida (CEUFL), adoptándose desde entonces como objetivos, los mismos del CICSMLM. El 12 de Julio 2007, es decretada la Ley de Promoción y Protección de la Lactancia Materna (Gaceta Oficial N° 38.770, del 17-9-2007) desde entonces la Lactancia Materna pasó a ser política de Estado en Venezuela. En el año 2012, la SVPP hizo una revisión del CEUFL, manteniendo su objetivo, ampliando el contenido y haciendo énfasis en la importancia que tiene el conocimiento y aplicación de la Ley de Promoción y Protección de la Lactancia Materna, así como también del CICSMLM.(20) (21)

### **¿Qué es el CISLM?**

El CISLM es un grupo de recomendaciones que regulan la comercialización de los Sucedáneos de LM (SLM) (fórmulas de inicio, continuación y especiales), cualquier alimento que se presente como apto para menores de 36 meses (papillas, yogures, infusiones, jugos.), biberones y tetinas (22). Garantiza una nutrición segura y suficiente al lactante, protegiendo y promoviendo la lactancia materna según lo establecido por la OMS, UNICEF, AAP y SVPP, si es el deseo de la madre (22). Representa máxima seguridad alimentaria, garantiza la supervivencia infantil, es gratuita, 100% ecológica, no tiene competencia y es imposible imitar.

El CISLM protege y promueve la ALNP-E, en caso de no ser posible la lactancia por causa materna o del niño, fomenta una opción en alimentación segura a los lactantes ofreciendo la mejor alternativa nutricional.

Los SLM deben estar disponibles para cuando se necesitan, no deben promoverse. No impone la lactancia materna y la protege de prácticas comerciales poco éticas.

El objetivo del CISLM es frenar la comercialización agre-



siva de SLM, desde 1981, cuando la 34.<sup>a</sup> Asamblea Mundial de la Salud aprobó y publicó por OMS/UNICEF siendo adoptado por algunos países, entre ellos Venezuela, a partir de 2012 (20). Mantiene intacta su vigencia aun. En 2016 la Asamblea instó a los Estados Miembros a seguir aplicando el CISLM (22).

La International Baby Food Action Network (IBFAN) (23) o Red Internacional de Grupos pro Alimentación Infantil, tienen formularios on-line, una aplicación para recoger denuncias sobre violaciones del código y realizar informes sobre la situación ([www.ibfan-icdc.org](http://www.ibfan-icdc.org)).

La OMS y UNICEF (22) establecieron una red mundial para vigilancia, apoyo a la aplicación del Código, NetCode (<http://www.who.int/nutrition/netcode/en/#>) ayudando a países y sociedad civil a supervisar la aplicación del CISLM, detectar violaciones e intervenir para aplicar sus leyes.

En pandemia la ayuda alimentaria es muy útil para los niños, sin embargo, puede incluir donaciones inadecuadas de SLM, que obstaculizan el éxito de la lactancia, llegando a reemplazar el amamantamiento, dejando las madres de producir leche y al finalizar la pandemia, muchas familias no tienen como adquirir los SLM. El uso de SLM aumenta el riesgo a enfermedades infecciosas en niños, la lactancia materna evita el 20% de las muertes en lactantes y ninguno menor de seis meses presenta desnutrición. Estas donaciones hacen más daño que beneficio, por lo cual siempre debe alentarse a las madres a relactar (23).

#### **Protección de la Lactancia Materna:**

##### **Asegurar la alimentación a niños no amamantados:**

Considerar edad del niño con imposibilidad de lactar, garantizar el acceso a SLM adecuados, agua potable, implementos de alimentación, utensilios de cocina y condiciones de saneamiento e higiene óptimos.

##### **Evaluar la posibilidad de relactar:**

Estimular y apoyar a la madre a relactar, si no es posible garantizar el suministro de LH pasteurizada o SLM adecuado, hasta la total restitución de la lactancia a succión directa, dando prioridad a los lactantes menores de seis meses.

##### **Asegurar la alimentación de niños hospitalizados:**

Asegurar Calostroterapia, facilitando a las madres la asistencia a salas de extracción, tomando medidas de bioseguridad.

Usar LH pasteurizada proveniente de BLH, en caso de no contar con la LM, priorizar su uso para Recién Nacidos de Bajo Peso (RNBP), Recién Nacidos Pre-Términos (RNPT) y recién nacidos enfermos. (14)

##### **Vigilar el uso de SLM en emergencia con COVID-19:**

- Donde no se cuente con LM o LH pasteurizada estará indicado el uso de SLM en niños menores de seis meses.
- El uso de SLM en niños mayores de seis meses dependerá de los recursos disponibles, de fuentes de leches alternativas seguras, de políticas gubernamentales.

derá de los recursos disponibles, de fuentes de leches alternativas seguras, de políticas gubernamentales.

- El uso de leches de crecimiento para niños mayores de un año no es necesario.
- En caso de requerirse SLM y exista limitada disponibilidad, la prioridad es niños menores de seis meses.
- Ni en emergencia de COVID-19 ni en ningún caso, se recomienda uso de leche animal modificada para lactantes menores de seis meses de edad, son nutricionalmente inadecuadas y constituyen un riesgo infeccioso.

#### **Indicaciones para el uso de SLM en emergencia de la COVID-19:**

##### *Indicaciones temporales:*

- Periodo de re-lactancia.
- Separación temporal del niño y su madre, cuando no se disponga de BLH.

##### *Indicaciones a largo plazo:*

- Lactantes no amamantados antes de la emergencia de COVID-19.
- Madres que no deseen lactar o relactar.
- Lactantes con madre VIH.
- Lactantes huérfanos.
- Lactantes con madre ausente durante largo tiempo.
- Condiciones médicas específicas del lactante o de la madre.
- En caso de aislamiento de la población, darse apoyo y seguimiento por Teleconsulta, vía telefónica: mensajes de texto o video llamadas.
- Determinar la necesidad de SLM por la evaluación del personal de salud calificado.
- Capacitar al cuidador sobre la preparación segura de SLM.
- Garantizar SLM hasta cuando el lactante los necesite, hasta reestablecer la lactancia o cuando inicie la alimentación complementaria (14).

#### **Riesgos del uso de SLM en emergencia de COVID-19:**

- Durante el uso de SLM mantener el apoyo de expertos para no interrumpir la extracción de LM y asegurar su producción, pronta restitución de la lactancia por succión directa.
- Conocer los riesgos sobre el uso de sucedáneos y divulgar a la población para que no abandone la lactancia con la entrega de SLM.
- La adquisición de SLM estará a cargo del Estado, no se recibirán donaciones de éstos en emergencia de COVID-19 y se realizara solo para cubrir las necesidades de aquellos lactantes que no puedan recibir LH.

#### **Recomendaciones para el uso de SLM amparadas en el CISLM en emergencia de COVID-19:**

- El proveedor entrega productos, sin marcas evitando a beneficiarios idealizar el producto.
- El uso de SLM implica riesgo de infecciones para lac-

tantes no amamantados, por el potencial de contaminación intrínseca o por la manipulación en la preparación. Asegurar la educación del uso de los SLM en los cuidadores (14).

#### Recomendaciones:

- Recomendar a Universidades Nacionales en Pregrado y Postgrado, en Cátedras de Pediatría, Gineco-Obstetricia, Escuelas de Nutrición, Dietética, Enfermería y Salud Pública que asignen más horas a la enseñanza de la lactancia materna, considerando sus beneficios, funcionamiento y práctica adecuada.
- Todo Pediatra debe egresar como experto Promotor en Lactancia Materna, esta es la esencia de la Puericultura.

### ALIMENTACION COMPLEMENTARIA

Los lactantes tienen un sistema inmune inmaduro, son vulnerables a la malnutrición, enfermedades infecciosas que generan alta morbimortalidad y afectan el desarrollo psicomotor. En el largo plazo está ligado a bajo rendimiento intelectual, merma en la capacidad de trabajo, en la salud reproductiva y en la condición de salud general durante la adolescencia y la edad adulta (24).

Las prácticas de ALNP-E de Venezuela, Centroamérica, OMS, OPS, han sido hechas para la protección de la salud y el bienestar de los niños (25). Esto se logra con los componentes bioactivos de la LM que brinda un sistema inmune con el cual la madre protege al niño.(26) La LM contiene Inmunoglobulina A, hormonas, agentes antiinflamatorios, anti infecciosos y prebióticos que estimulan la colonización por organismos probióticos modulando la inmunidad de las mucosas protegiendo contra patógenos. (3)

Las madres deben elaborar dietas balanceadas y seguir normas de bioseguridad antes, durante y después de la preparación de SLM. Si la alimentación complementaria fue iniciada, limitar el número de encargados de la alimentación del niño, en caso de que no sea la madre. Los utensilios deben ser de uso individual: platos, vasos, taza y cucharas. (27)

#### Medidas de bioseguridad:

- Si el cuidador o el niño presentan síntomas respiratorios, deben acudir al centro de salud más cercano.
- Lavar las manos según recomendaciones de la OMS. Uso de alcohol en gel antes de preparar y consumir los alimentos. Las superficies donde se posan para elaborar los alimentos, deben estar también limpias, tratadas con agua y jabón.
- Usar tapaboca mientras tenga contacto con el niño, si se humedece, cambiarlo.
- Escoger alimentos frescos, de buen aspecto y guardarlos de forma segura, al prepararlos, servir inmediatamente.
- Utilizar agua potable, lave, desinfecte los alimentos

que va a preparar así como los utensilios.

- Ofrecer alimentos suaves y espesos dos a tres veces al día. A partir de los nueve meses; administre comida picada en trocitos tres a cuatro veces al día.
- Mantener al niño hidratado, animelo a comer con alimentos atractivos.
- Oler, soplar y probar comida, no son métodos viables para la manipulación de alimentos.
- Usar agua potable, no dar jugos, bebidas gaseosas o azucaradas.
- Ofrecer alimentos aun cuando él bebé no de muestras de hambre, animarlo a comer.(28)

–Hay efectos beneficiosos de micronutrientes en el desarrollo del sistema inmunológico. Minerales como hierro, cobre, cobalto, zinc y vitaminas como betacarotenos, vitamina A, E y C, ácidos grasos poliinsaturados y polifenoles, pueden suministrarse con alimentos como frutas, vegetales, tubérculos y cereales. (29)

#### Implementación de la alimentación complementaria:

- Actitud positiva y amorosa. Elogiar la disposición del niño para comer.
- Entender señales de hambre, saciedad y respetarlas. Mantener contacto visual y comunicación con el bebé.
- Hacer del momento de la comida algo placentero, no presionar para comer ni utilizar método de premio y castigo.
- Estimular la autonomía del niño. Permitirle manipular utensilios y alimentos al comer.
- Ofrecer pequeñas cantidades y diversas preparaciones para lograr la aceptación.

#### A partir de los seis meses y hasta los dos años:

- Dar papillas blandas, todas las frutas picadas, no utilizar jugos. Ofrecer verduras, hortalizas excepto remolacha, acelgas, nabo y espinaca, que acumulan mayor cantidad de nitratos se usan después del año.
- Carnes blancas y rojas bien trituradas o finamente molidas, mechadas, picadas hasta que progresivamente se llegue a sólidos, dos o tres veces al día, dos a tres cucharadas por comida. Aumentar gradualmente las porciones hasta llegar a una taza a los dos años.
- Permitir uso de la pinza para que tome sus alimentos, lograr tres comidas y dos meriendas.
- En todos los casos mantener tomas de LM.
- No existen patrones estrictos respecto a que alimentos usar al inicio, ni la secuencia. (30)
- Administrar un solo alimento nuevo a la vez cada dos a tres días.
- No retrasar la introducción de alimentos potencialmente alergénicos: huevo, pescado, cítricos, trigo.
- No introducir leche entera de vaca en menores de 12 meses, más si derivados lácteos.

- No usar sal, azúcar, miel, ni endulzantes artificiales
- Dar agua como nutriente indispensable: de seis a doce meses: media a una taza.

De uno a tres años: de una a cuatro tazas. Comenzar con una a dos onzas al día y aumentar progresivamente.

- No usar biberón, usar taza o vaso. (27)

Esto es válido para lactante sano, positivo asintomático, enfermo con sintomatología leve o moderada, con tolerancia a la vía oral. No existe justificación alguna para retrasar la introducción de alimentos a los seis meses, aun en presencia de enfermedad, a menos que el curso de la enfermedad de moderada a severa así lo impida. Deberá mantenerse aun con el niño hospitalizado y estable, lo cual permitirá una dieta adecuada, con óptimo aporte calórico, nutricional. Mantener la LH. Al egresar, el niño debe mantener la alimentación complementaria en casa.

## BANCOS DE LECHE

La oferta de LH de madres donadoras mundialmente ha disminuido por la pandemia de COVID-19. El personal de los BLH informará que no existe evidencia de transmisión de coronavirus SARS-CoV 2, a través de la LH. (30)

Recomendaciones para la recepción, manejo clínico de mujeres embarazadas, en puerperio, en periodo de lactancia, sintomáticas o asintomáticas, del BLH. (31)

### Considerar:

- El personal de salud del BLH debe usar EPP permanentemente en todos los procesos de trabajo del BLH.
- Si el personal de salud tiene EPP, debe cumplir las recomendaciones de la OMS para evitar contagio.
- Evitar el número de donadoras recibidas simultáneamente para la donación, las pertenencias de las madres deben permanecer fuera del BLH.
- Una vez realizada la donación se debe realizar la desinfección con alcohol al 70% de la silla donde se realizó el procedimiento
- Los accesorios de la bomba eléctrica o manual deben lavarse y esterilizarse inmediatamente después de su uso.
- Cuando se extrae la leche, al culminar el proceso, debe desinfectarse la superficie exterior de los envases con alcohol al 70% antes de almacenarlas en el congelador.

Realizar consejería individualizada, promover la lactancia durante el embarazo, beneficios y recomendaciones por Teleconsulta. (32)

### Selección de donantes:

La madre quien dona, en la entrevista consultarle sobre los quince días previos, si contactó directamente a personas sintomáticas, PUI o confirmadas COVID-19 (incluidos familiares). Durante la entrevista tomar a donadoras temperatura-

rango normal 36.5°-37-5° y en base a respuestas y temperatura, serán atendidas. (14)

Recolección y recepción de leche humana donada:

Aplicar formulario de selección de madre donante antes de recolectar LM. El personal del BLH debe observar los procedimientos para transportar la LH extraída. En caso que una madre donadora desarrolle síntomas de COVID-19 suspender la donación, referirla, hacer PCR para COVID- 19, si resultado es positivo, interrumpir donación; si resultado es negativo, la donación continúa. Toda la LH donada y procesada en los BLH debe ser extraída en ese lugar. Garantizar el kit de extracción y EPP para las donantes.

Las donadoras que acuden a los BLH tengan o no síntomas de COVID19, sospecha o confirmación deben seguir extrayendo la leche para evitar congestión mamaria o mastitis (33).

### Calidad y seguridad de la leche donada:

La inactivación completa de virus genéticamente similares al SARS-CoV-2, como son el SARS y MERS, ocurre en tratamiento térmico de 60° C durante 30 minutos (34). Toda la leche donada, debe ser procesada en los BLH, pasar por un tratamiento térmico utilizando el método de pasteurización Folder DE 62.5° C durante 30 minutos (35).

### Prioridades de la LH donada:

En pandemia por COVID-19, la LH donada, debe priorizarse para los más vulnerables:

- RNBP.
- RNPT.
- Recién nacidos de alto riesgo que no pueden ser amamantados directamente del seno de su madre por dificultades del niño o condiciones de salud maternas (VIH positivo, consumo de sustancias estupefacientes).

Limpieza y desinfección de las bombas de extracción de LM:

La limpieza de las bombas de extracción de leche tras cada uso debe ser rigurosa, todas las piezas y accesorios removibles deben lavarse con agua, jabón y esterilizarse, la parte del equipo debe limpiarse con alcohol al 70%, de igual manera las superficies de los mesones.

### Recomendaciones:

- Enjuagar el equipo en agua tibia después de utilizarlo.
- Lavar en agua caliente y jabón en un recipiente limpio.
- Los extractores manuales lavarlos con agua y jabón, esterilizarlos antes de utilizar por otra madre. Las bombas hospitalarias desinfectarlas con alcohol o hipoclorito y esterilizarse, igual las bombas manuales, lavarlas con agua y jabón, esterilizar siempre.

No se conoce cuánto tiempo sobrevive el virus SARS-CoV2 en las superficies, quizá se comporta como otros coronavirus, oscila entre dos horas y nueve días (36). La inactivación efectiva del SARS-CoV-2 en superficies puede conse-

guirse en un minuto utilizando etanol al 70% o hipoclorito de sodio.

### Cuidado de las madres durante la donación de leche:

(2)

- Lavarse las manos según recomendaciones de la OMS, antes de tocar al bebé, antes y después de tocar el extractor y de extraerse la LM.
- Usar tapaboca, no hablar durante el amamantamiento.
- El tapaboca debe ser sustituido en caso de tos o estornudo o en cada nueva toma.
- En caso extracción de leche, cumplir las orientaciones del BLH.
- En la sala de extracción, mantener distancia de dos metros entre madre y madre.
- En el área de consejería, brindar solamente consejería individual.

### Recomendaciones para el lactario:

- No se recomienda la extracción de leche en lactario en caso de madre sospechosa, confirmada por infección por COVID-19.
- Una madre confirmada con COVID-19, debe tomar precauciones recomendadas por la OMS, mientras lacta a su hijo.
- Lavarse las manos antes de tocar los instrumentos para extraer la LM y el recipiente donde la colocará. La LM extraída, si no se utiliza de inmediato deberá estar en un frasco de vidrio, adecuadamente limpio, cerrado y refrigerado a 4°C.
- Limpiar los extractores de leche después de cada uso.
- La LH puede ser suministrada al bebé por un adulto cuidador sano.
- La LH extraída a madre COVID-19 positivo, deberá ser utilizada en 24 horas o deberá desecharse. (36)

### REFERENCIAS

1. Gribble K, Mathisen R, Ververs M-T, Coutsoudis A. Mistakes from the HIV pandemic should inform the COVID-19 response for maternal and newborn care. *Int Breastfeed J*;2020;15(1):67.
2. WHO | Breastfeeding [Internet]. WHO. World Health Organization; 2020 [citado 22 de agosto de 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/topics/child/nutrition/breastfeeding/en/](https://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/child/nutrition/breastfeeding/en/)
3. CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [citado 29 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/pregnancy-breastfeeding.html>
4. Office Women Health. Business Case for Breastfeeding [Internet]. Womenshealth.gov. 2017 [citado 8 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.womenshealth.gov/breastfeeding/breastfeeding-home-work-and-public/breastfeeding-and-going-back-work/business-case>
5. National Conference of State Legislatures and StateNet. Breastfeeding State Laws [Internet]. Section 4207 of the law. Act (FLSA) of 1938 (29 U.S. Code 207) mar 30, 2010. [citado 8 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.ncsl.org/research/health/breastfeeding-state-laws.aspx#State>
6. Gobierno de España, Ministerio de Salud. Manejo de la mujer embarazada y el recién nacido con COVID-19 [Internet]. 2020 [citado 29 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.covid-19.seth.es/manejo-de-la-mujer-embarazada-y-el-recien-nacido-con-covid-19/>
7. Davanzo R, Moro G, Sandri F, Agosti M, Moretti C, Mosca F. Breastfeeding and coronavirus disease-2019: Ad interim indications of the Italian Society of Neonatology endorsed by the Union of European Neonatal & Perinatal Societies. *Matern Child Nutr*. 2020;16(3):e13010.
8. Ministerio de Salud y Protección Social, Bogota. Lineamientos provisionales para la atención en la salud de las gestantes, recién nacidos y para la lactancia materna, en el contexto de la pandemia de COVID - 19 en Colombia [Internet]. [citado 29 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Ministerio/Institucional/Procesos%20y%20procedimientos/GIPS14.pdf>
9. Ministerio de Salud de El Salvador Unidad de Nutrición Política de Protección, Promoción y Apoyo a la Lactancia Materna [Internet]. [citado 29 de agosto de 2020]. Disponible en: [https://extranet.who.int/nutrition/gina/sites/default/files/POLITICA\\_LACTANCIA\\_MATERNA\\_FINAL.pdf](https://extranet.who.int/nutrition/gina/sites/default/files/POLITICA_LACTANCIA_MATERNA_FINAL.pdf)
10. Gobierno de Mexico, Secretaria de Salud. Lineamiento para la prevención y mitigación de COVID-19 en la atención del embarazo, parto, puerperio y de la persona recién nacida [Internet]. 2020 [citado 29 de agosto de 2020]. Disponible en: [https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2020/04/Lineamientos\\_Prevenccion\\_COVID19\\_Embarazos.pdf](https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2020/04/Lineamientos_Prevenccion_COVID19_Embarazos.pdf)
11. Chambers C, Krogstad P, Bertrand K, Contreras D, Tobin NH, Bode L et al. Evaluation for SARS-CoV-2 in Breast Milk From 18 Infected Women. *JAMA* [Internet]. 19 de agosto de 2020 [citado 29 de agosto de 2020];E1. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2769825>
12. Salvatore CM, Han J-Y, Acker KP, Tiwari P, Jin J, Brandler M et al. Neonatal management and outcomes during the COVID-19 pandemic: an observation cohort study. *The Lancet Child & Adolescent Health* [Internet]. julio 2020 [citado 3 de septiembre de 2020]; Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352464220302352>
13. Badell E, Soto J, Niño E. Guía de Atención del Paciente Pediátrico con Infección por SARS-CoV-2 (Covid-19). *Arch Venez Puer y Pediatr* 2020;83 Supl 1:16-17. [Citado 4 septiembre 2020] Disponible en: [http://www.svpdiatria.org/repositorio/publicaciones/2020/SUP\\_AVPP%2083-4.pdf](http://www.svpdiatria.org/repositorio/publicaciones/2020/SUP_AVPP%2083-4.pdf)
14. Task Force: PASO 10. Lactancia en Emergencia Covid-19: Guía Operativa para la toma de decisiones en la emergencia COVID-19 [Internet]. Task Force: PASO 10. 2020 [citado 29 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://paso10.org/>
15. Academy Of Breast Feeding Medicine. ABM Statement Coronavirus [Internet]. ABM. 2020 [citado 3 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.bfimed.org/abm-statement-coronavirus>
16. Wyckoff AS. AAP issues guidance on breastfeeding during COVID-19 pandemic. *APP News* [Internet]. 2 de septiembre de 2020 [citado 3 de septiembre de 2020]; Disponible en: <https://www.aappublications.org/news/2020/04/23/covid19breastfeeding042320>
17. AAP, CDC, IFDE. Breastfeeding Guidance Post Hospital Discharge for Mothers or Infants with Suspected or Confirmed SARS-Co V-2 Infection [Internet]. 2020 [citado 3 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://services.aap.org/en/>

- pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/breastfeeding-guidance-post-hospital-discharge/
18. León-Cava N, Pan American Health Organization, LINKAGES Project, editores. Quantifying the benefits of breastfeeding: a summary of the evidence. Washington DC: Food and Nutrition Program, Pan American Health Organization : LINKAGES Project, Academy for Educational Development; 2002. 168 p.
  19. Niño EM. Normativa legal de protección a la lactancia materna en Venezuela. Arch Venez Puer y Pediatr 2013; 76(4):162-168 [citado 29 de agosto de 2020]. Disponible en: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0004-06492013000400006&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0004-06492013000400006&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
  20. Arias Gómez A, Sánchez Aguilar M. Código de ética para la defensa de la lactancia natural y el uso de sucedáneos de la leche materna. Arch Venez Puer Ped 2012;75:30-33. [Citado 29 agosto 2020]. Disponible en: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0004-06492012000100008&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0004-06492012000100008&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
  21. La Asamblea Nacional de la República Bolivariana de Venezuela. Ley de Promoción y Protección de la Lactancia Materna [Internet]. Gaceta Oficial N° 38.763 sept 6, 2007. [Citado 29 de agosto 2020]. Disponible en: <https://www.fundacionbengoa.org/lactancia/legal/ley.asp>
  22. OMS. OMS | Código Internacional de Comercialización de Sucédáneos de la Leche Materna [Internet]. 1981 [citado 29 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/nutrition/publications/infantfeeding/9241541601/es/>
  23. Betran AP, de Onis M, Lauer JA, Villar J. Ecological study of effect of B. Violaciones al Código. Una investigación sobre el estado del Código Internacional de Comercialización de Sucédáneos de la Leche Materna y las subsecuentes Resoluciones relevantes de la Asamblea Mundial de la Salud. abril de 2004;22. [Citado 29 de agosto 2020] Disponible en: [http://www.ibfan-alc.org/nuestro\\_trabajo/archivo/codigo/vlr2004/LWTD\\_ALC\\_2004\\_sp.pdf](http://www.ibfan-alc.org/nuestro_trabajo/archivo/codigo/vlr2004/LWTD_ALC_2004_sp.pdf)
  24. Parks IB, Ramírez OEO, Bahena LGP, Wohlmuth RR. Los primeros mil días de vida. Una mirada rápida. Anales Medicos Centro Medico ABC. 2016;61:313-318
  25. UNICEF. IYCF-Programming-COVID19-Brief [Internet]. Infant and young child feeding (IYCF). 2020 [citado 9 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.unicef.org/media/68281/file/IYCF-Programming-COVID19-Brief.pdf>
  26. Bonvecchio A, Pacheco S, Irizarry L. Recomendaciones de micronutrientes para grupos vulnerables en contexto de desnutrición, durante la pandemia de COVID-19 en Latinoamérica. Archivos Latinoamericanos de Nutricion 2019;69(4):259-273. Disponible en: <https://www.alanrevista.org/ediciones/2019/4/art-6/>
  27. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. Nutrients. 2020 Jan 16;12(1):236. doi: 10.3390/nu12010236 .
  28. De León JR, Alfaro N, Calvimontes C. Recomendaciones para la Alimentación Saludable durante el COVID-19 [Internet]. Instituto de Nutricion de Centro America y Panama; 2020 [citado 29 de agosto de 2020]. Disponible en: <http://www.incap.int/index.php/es/noticias/213-recomendaciones-alim-saludable-covid19>
  29. OPS. La alimentación del lactante y del niño pequeño Capítulo Modelo para libros de texto dirigidos a estudiantes de medicina y otras ciencias de la salud [Internet]. Biblioteca Sede OPS. Washington DC: OPS; 2010 [citado 29 de agosto de 2020]. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44310/9789275330944\\_spa.pdf;jsessionid=036B0F8021506BE2AC702987D69ABF79?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44310/9789275330944_spa.pdf;jsessionid=036B0F8021506BE2AC702987D69ABF79?sequence=1)
  30. Marinelli KA. International Perspectives Concerning Donor Milk Banking during the SARS-CoV-2 (COVID-19) Pandemic. J Hum Lact [Internet]. 1 de agosto de 2020 [citado 9 de septiembre de 2020];36(3):492-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0890334420917661>
  31. Kably A, Olavarría M, Sanchez A. COVID-19 y sus repercusiones en la práctica ginecoobstétrica |. 2020 [citado 29 de agosto de 2020];(88). Disponible en: <https://ginecologiyobstetricia.org.mx/article/covid-19-y-sus-repercusiones-en-la-practica-ginecoobstetrica/>
  32. Ministerio de Salud Pública. Recomendaciones para los profesionales de salud de los Bancos de Leche Humana involucrados en la atención de mujeres embarazadas, madres en puerperio y madres en periodo de lactancia, recién nacidos prematuros y de bajo peso con o sin riesgo de infección por SARS-CoV-2 COVID-19 [Internet]. 2020 [citado 29 de agosto de 2020]. Disponible en: [https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/07/recomendaciones\\_profesionales\\_bancos\\_de\\_leche\\_humana-final\\_2020.pdf](https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/07/recomendaciones_profesionales_bancos_de_leche_humana-final_2020.pdf)
  33. European Milk Bank Association. COVID-19: EMBA Position Statement | EMBA [Internet]. 2020 [citado 29 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://europeanmilkbanking.com/covid-19-emba-position-statement/>
  34. Darnell MER, Taylor DR. Evaluation of inactivation methods for severe acute respiratory syndrome coronavirus in noncellular blood products. Transfusion 2006;46(10):1770-1777.
  35. Godines E M, Coronado Z I, Rodríguez B M. Abordaje del Paciente con Infección por Covid-19 En el Periodo Perinatal [Internet]. Mexico: Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinoza de los Reyes; 2020 p. 100. [citado 29 de agosto de 2020]. Disponible en: [http://inper.mx/descargas-2019/pdf/LineamientoINPerCOVID19\\_2.pdf](http://inper.mx/descargas-2019/pdf/LineamientoINPerCOVID19_2.pdf)
  36. The Human Milk Banking Association of North America (HMBANA). Milk Banking and COVID-19 [Internet]. 2020 [citado 29 de agosto de 2020]. Disponible en: [https://www.hmbana.org/file\\_download/inline/a04ca2a1-b32a-4c2e-9375-44b37270cfbd](https://www.hmbana.org/file_download/inline/a04ca2a1-b32a-4c2e-9375-44b37270cfbd)

## ASPECTOS BIOÉTICOS DE LA ATENCIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON COVID-19

Germán Rojas Loyola

### RESUMEN

La actual pandemia ha llevado a revisar los dilemas bioéticos que afectan la dignidad humana y los derechos del enfermo por COVID-19 y también de quienes, en estos tiempos, padecen por otras patologías. Para la población pediátrica se debe tomar en cuenta el principio de prioridad e interés superior del niño para la disponibilidad, asignación de recursos, acceso a los servicios de salud y la protección del personal de salud, sus padres o cuidadores durante la hospitalización. Los principios bioéticos deben regir la relación médico - paciente - familia. Para la toma de decisiones vitales, se debe constituir un comité interdisciplinario con criterios objetivos de naturaleza técnica, que sean neutrales, verificables y que forme parte de una política institucional que cumpla con las necesidades, derechos y las garantías del niño y adolescente hospitalizado por COVID-19.

**Palabras clave:** Bioética, COVID-19, Pediatría, Venezuela

### BIOETHICAL ASPECTS OF THE CARE OF PEDIATRIC PATIENTS WITH COVID-19

### SUMMARY

The current pandemic has led us to review the bioethical dilemmas that affect human dignity and the rights of the patient due to COVID-19 and also those who, in these times, suffer from other pathologies. For the pediatric population, the principle of priority and best interests of the child must be taken into account for the availability, allocation of resources, access to health services and the protection of health personnel, their parents or caregivers during hospitalization. Bioethical principles should govern the doctor - patient - family relationship. In order to make vital decisions, an interdisciplinary committee must be constituted with objective criteria of a technical nature, which are neutral, verifiable and which is part of an institutional policy which meets the needs, rights and guarantees of children and adolescents hospitalized for COVID-19.

**Key words:** Bioethics, COVID-19, Pediatrics, Venezuela

### ATENCIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON COVID-19: ASPECTOS BIOÉTICOS

El 11 de marzo de 2020, la OMS declaró la pandemia por COVID-19. Este fenómeno mundial exige de los sistemas sanitarios, brindar a su población respuestas de atención seguras, efectivas y basadas en evidencia (1). El derecho a la salud se debe garantizar respetando la dignidad humana y observando los principios fundamentales de la bioética, de conformidad con los estándares interamericanos en cuanto a su disponibilidad, accesibilidad, aceptabilidad y calidad, adecuados a las circunstancias generadas por esta pandemia. Los trabajadores de la salud deberán ser provistos de los insumos, equipos, materiales e instrumentos que protejan su integridad, vida y salud, que les permita desempeñar su labor en términos razonables de seguridad y calidad (2). En la priorización de la asignación de recursos y acceso a servicios

de salud para los pacientes pediátricos, debe ser atendido el principio de prioridad absoluta e interés superior del niño, niña y del adolescente (artículos 7 y 8 de la LOPNNA) (3). Dentro de las instituciones hospitalarias centinela, los niños y adolescentes ingresados por COVID-19, deben tener a disposición los recursos que aseguren el cumplimiento de protocolos para la protección, alimentación, diagnóstico y tratamiento; así como unidades de atención equipadas (4). También debe tenerse presente que la internación conjunta es un derecho del niño (artículo 49 de la LOPNNA) y que, en el final de vida, debe permitirse la presencia de sus afectos, tomando todas las medidas de protección necesarias en situación de pandemia. Los padres o representantes legales deben estar presentes durante la internación del niño, recordando que la obligación del personal de salud es velar por la integridad familiar y minimizar el impacto de la enfermedad en su vida (3,5).

En la edad pediátrica la tasa de hospitalización y complicaciones es menor que la de otros agentes infecciosos y que la de los demás grupos de edad afectados por la COVID-19 (6). Series de casos procedentes de China, Italia y EEUU proporcionaron datos clínicos y clarificaron los síndromes de presentación de la COVID-19 en niños. Sin embargo, la tranquilidad de esta aparente información fue alterada por la apa-

---

Especialista en Pediatría y Puericultura. Magister Scientiarum en Bioética. Profesor asistente de la Escuela de Ciencias de la Salud de la Universidad de Oriente, Núcleo Nueva Esparta.

Autor correspondiente:  
Germán Rojas Loyola  
Cel: 0416-6950763 / e-mail: grojasloyola@gmail.com

rición del síndrome de inflamación multisistémica semanas después de haberse detectado la infección, o en niños negativos en quienes no se conocía su estado de inmunidad respecto a la nueva enfermedad (7). Una dificultad adicional, ha sido la escasez de evidencias científicas para la atención de los casos graves pediátricos, que ha podido ser condicionada por la experiencia en adultos (6).

En este escenario, el imperativo ético es que cada profesional debe realizar siempre un discernimiento clínico del caso particular y no aplicar simplemente los protocolos de forma mecánica máxime si en estos momentos, es limitado y cambiante el conocimiento o evidencia científica que tenemos sobre esta enfermedad (8). El diálogo y la obtención del asentimiento, junto con el consentimiento informado, deben estar incorporados a la política del servicio o unidad, así como en la práctica del pediatra (9). La atención sanitaria, debe estar basada en los principios éticos de respeto y promoción de la vida humana, el uso proporcionado de las intervenciones terapéuticas; la distribución y uso justo de los recursos sanitarios disponibles. Sólo en situaciones extremas de colapso asistencial es conveniente actuar con criterios que primen el bien común sobre el bien particular de los pacientes. Antes de llegar a estas situaciones hay que valorar otras alternativas como la derivación a otros hospitales o el traslado de enfermos más leves a otros establecimientos creados (10). Las situaciones donde la demanda de pacientes excede a la oferta de la capacidad instalada para atenderlos se denomina desastre. Es necesario implementar para su abordaje la gestión de crisis (1).

Los criterios de admisión y alta de UCI en períodos excepcionales o condiciones extraordinarias son flexibles y deben adaptarse a cada realidad local dependiendo de los recursos disponibles. Se recomienda a cada Dirección hospitalaria, la designación de un Comité de Triage en este periodo de excepción o la activación del Comité de Ética Asistencial (Comité de Bioética) para la toma de decisiones relacionadas al ingreso o egreso de UCI, asignación o retiro de ventilación mecánica o alternativas a la misma y/o la atención paliativa; con criterios objetivos de naturaleza técnica, que sean neutrales y verificables. Desde el punto de vista bioético, el uso de scores o puntuaciones, debe contener estas características, sumado a la facilidad de cálculo, una apreciación independiente y el reflejo de pronóstico de recuperabilidad (1,11). En la toma de decisiones, el principio de prioridad absoluta e interés superior del menor no pueden estar ausentes, porque el niño o adolescente puede padecer otra enfermedad distinta que también se vea afectada por la escasez de recursos. La edad opera como un criterio de prioridad, correspondiéndose como la única posible excepción de discriminación positiva en relación a los adultos (1,3,12). Otros criterios a considerar incluyen comorbilidades, el estado funcional previo y posibilidad de mejoría (1).

Para la indicación del recurso escaso, se ha sugerido la clasificación estándar en tres tipos de pacientes (se descarta

el Grupo verde, es decir, aquellos que no necesitan de ese recurso para recobrar su salud). Los pacientes que ingresan a una institución médica (tanto aquellos que padecen COVID-19 como cualquier otro) serán clasificados en:

- Grupo rojo: pacientes que de no recibir el recurso, presentan una muy alta probabilidad de muerte inminente y simultáneamente, tienen una alta probabilidad de sobrevivir si ese recurso les es asignado.
- Grupo amarillo: pacientes cuya probabilidad de muerte inminente de no recibir el recurso es también muy alta, y la probabilidad de sobrevivir con el recurso no es clara o es intermedia.
- Grupo azul: pacientes cuya probabilidad de muerte inminente de no recibir el recurso es muy alta, pero simultáneamente, la probabilidad de sobrevivir con el recurso es muy baja. Dentro de esta categoría se deben incluir también pacientes cuya probabilidad de superar la crisis de la enfermedad aguda actual es alta o intermedia, pero debido a sus comorbilidades, sus expectativas de vida a corto plazo no superan un rango mínimo razonable.

Para realizar esta clasificación, la profesión médica ha establecido diversas escalas. Desde el punto de vista bioético, no es posible decidir cuál de ellas es técnicamente más apta para clasificar a los pacientes en estos grupos. En la situación de asignación ex ante (cuando hay recursos disponibles, pero son insuficientes), la regla la priorización es: Rojo sobre Amarillo y Amarillo sobre Azul. En el caso de existir más de un paciente de la misma categoría (mismo color) para un mismo recurso (por ejemplo, dos pacientes del grupo rojo necesitados de un respirador), y una vez agotados todos los medios disponibles para evitar esta situación, la asignación deberá decidirse mediante un método aleatorio, salvo que la prioridad absoluta esté a favor del niño o adolescente en relación al adulto (13).

En el transcurso de la hospitalización del enfermo incompetente, el estándar de proporcionalidad terapéutica está reservado para aquellas situaciones críticas, donde entran en juego juicios de proporcionalidad, es decir, donde hay incertidumbre tanto en la efectividad del tratamiento y en el pronóstico. Se realiza con la aplicación de dos elementos: futilidad (decisión técnico-médica que incluye el nivel objetivo de la calificación moral de tratamiento) y el principio de proporcionalidad (entre los medios empleados y el resultado previsible). La decisión del primer elemento corresponde al equipo médico y las decisiones del segundo elemento, al equipo médico y la familia que son los agentes morales responsables (14).

Finalmente, es importante tener presente que este conjunto de reglas debe estar conjugado con una política institucional seria en materia de cuidados paliativos. En situaciones de triaje, en las cuales inevitablemente algunos pacientes no reciben un tratamiento potencialmente salvador, la institución debe realizar sus mejores esfuerzos por salvar estos pacien-

tes, aun sin el recurso en cuestión y si ello no es posible, debe ofrecerle cuidados paliativos adecuados (13).

Como voz de estos niños y adolescentes afectados por COVID-19, se requiere una actuación basada en principios bioéticos y el señalamiento del no cumplimiento de sus necesidades; también nos obliga a indicarles la ruta para que puedan ejercer la defensa de sus derechos y garantías (4).

## REFERENCIAS

- Maglio I, Valdez P, Cámara L, Finn B, Klein M, Pincemin I, et al. Guías éticas para la atención durante la pandemia COVID-19. Recomendaciones multisocietarias para asignación de recursos. *Medicina* [Internet]. 2020 [citado 10 Agosto 2020]; 80: [aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://n9.cl/08lc>
- Corte Interamericana de Derechos Humanos [Internet]. San José, Costa Rica: Covid-19 y derechos humanos: los problemas y desafíos deben ser abordados con perspectiva de derechos humanos y respetando las obligaciones internacionales; c2020 [citado 10 Agosto 2020]. Oficina de prensa; [aprox. 1 p.]. Disponible en: <https://n9.cl/ifsk>
- Ley Orgánica para la protección del niño, niña y adolescente. Gaceta oficial de la República Bolivariana de Venezuela, 6185 [Extraordinaria], junio 8, 2015.
- Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría. Guía de atención del paciente pediátrico con infección por SARS-CoV-2 (COVID-19). Aspectos bioéticos en la atención del paciente pediátrico con Covid-19. *Arch Venez Puer Ped (Supl. 1)*. 2020;(83):1-25.
- Confederación de Adolescencia y Juventud de Iberoamérica y el Caribe [Internet]. Río Negro, Argentina: Algunos apuntes bioéticos, paliativos y legales sobre la pandemia de COVID-19; c2015 [citado 10 agosto 2020]. La ley; [aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://n9.cl/dktech>
- Alcalá PJ, Villalobos E, Ramos J, Rodríguez-Fernández R, Vásquez M, Escosa-García L, et al. Cambios a partir de la COVID-19. Una perspectiva desde la pediatría interna hospitalaria. *An Pediatr (Barc)* 2881 [en prensa]. 2020 [citado 10 Agosto 2020]: [aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://n9.cl/alhy>
- Pavlicich, V. Situación de las Emergencias Pediátricas en tiempos de COVID-19. *Pediatr (Asunción)*. 2020; 47(2):56-60.
- Asociación Española de Bioética y Ética Médica [Internet]. Madrid: Algunas cuestiones éticas tras la pandemia por COVID-19 y sobre la situación que suscita la presencia de esta enfermedad en nuestra sociedad. c2015 [citado 10 agosto 2020]. Inicio; [aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://n9.cl/f20a>
- Rojas Loyola G, Sileo E. Derechos de niños y adolescentes hospitalizados: una valoración bioética. *Arch Venez Puer Ped*. 2019;82 (3):80-85.
- Asociación Española de Bioética y Ética Médica [Internet]. Madrid: Consideraciones bioéticas ante el COVID-19 de AEBI. c2015 [citado 10 agosto 2020]. Inicio; [aprox. 1 p.]. Disponible en: <https://n9.cl/7g0o>
- Soto L. Manual COVID-19 para equipos de salud. Escuela de Medicina [Internet]. Santiago de Chile: Universidad de Finis Terrae. 2020 [citado 10 agosto 2020]. Disponible en: <https://n9.cl/et7b3>
- Comité de Bioética de España. Informe sobre los aspectos bioéticos de la priorización de recursos sanitarios en el contexto de la crisis del coronavirus. *Pers Bioet*. 2020;24(1):77-89.
- Rivera E, Abal F, Rekers R, Holzer F, Melamed I, Salmún D, et al. Propuesta para la elaboración de un protocolo de triaje en el contexto de la pandemia de COVID-19. *Rev Bio Der* [Internet]. 2020 julio [citado 10 agosto 2020]; 50: [aprox. 24 p.]. Disponible en: <https://n9.cl/c553>
- González-Melado F, Di Prieto F. El estándar de proporcionalidad terapéutica: Un nuevo contenido para el mejor interés estándar. *Cuadernos de Bioética*. 2020; 31(101): 19-42.