



## COMPORTAMIENTO DEL VIRUS COVID-19 EN NIÑOS, REVISIÓN SISTEMÁTICA

Alejandro Páez Pérez

Elliott Dinesh Patarroyo Tovar

Carlos Javier Ramos Silva

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

UNIVERSIDAD CES

Facultad de Medicina

Especialización en Epidemiología

Bogotá D.C, Bogotá D.C, mayo 01 de 2020

# COMPORTAMIENTO DEL VIRUS COVID-19 EN NIÑOS, REVISIÓN SISTEMÁTICA

Alejandro Páez Pérez – hectora.paez@urosario.edu.co

Elliott Dinesh Patarroyo Tovar - elliottpatarroyo@urosario.edu.co

Carlos Javier Ramos Silva - carlosj.ramos@urosario.edu.co

Tutor metodológico:

Dra. Ana María Pérez Zauner

Especialista en Epidemiología

Magister en Genética Humana

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

UNIVERSIDAD CES

Facultad de Medicina

Optar por título Especialización en Epidemiología

Bogotá D.C, mayo 01 de 2020

## **NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL**

“Las Universidades del Rosario y CES no se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en el trabajo; sólo velarán por el rigor científico, metodológico y ético de este en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1: Diagrama de variables

Figura 2. Diagrama de manejo de información.

Figura 3: Algoritmos de la búsqueda y selección de artículos.

Figura 4: Riesgo de sesgos de los estudios incluidos

## **LISTA DE TABLAS**

Tabla 1: Operacionalización de variables

Tabla 2. Características de los estudios incluidos.

Tabla 3: Diferencias en tipos de oxígeno suplementario por estudio.

Tabla 4: Tratamientos farmacológicos de la población estudiada

## **LISTA DE ANEXOS**

Estudios incluidos

## TABLA DE CONTENIDOS

1. Resumen	9
2. Abstract	11
3. Planteamiento del problema	13
4. Justificación de la propuesta	15
5. Pregunta de investigación	16
6. Marco teórico	17
a. Generalidades:	17
b. Cuadro clínico adultos	19
Clínica	19
Métodos diagnósticos	20
Tratamiento	22
c. Cuadro clínico pediatría	22
Clasificación	23
Paraclínicos	24
Imágenes diagnósticas	24
Tratamiento	25
7. Hipótesis	26
8. Objetivos	27
6.1. Objetivo General	27
9. Metodología	28
7.1. Enfoque metodológico de la investigación	28
7.2. Tipo de estudio	28
7.3. Tipo de participantes	28
Criterios de inclusión	28
Criterios de exclusión	29
7.4. Descripción de las variables	29
7.5. Diagrama de variables	30
7.6. Técnicas de recolección de la información	31
7.8. Fuentes de la información	32
7.8.2. Proceso de la obtención de la información	33
7.9. Control de errores y sesgos	34
7.9.1. Sesgo de publicación	34
7.9.2. Sesgo de duplicación	34
7.9.2. Sesgo de Selección:	34
7.9.3. La validez de los estudios:	35

7.10. Técnica de procesamiento y análisis de los datos _____	36
7.11. Plan de divulgación de los resultados _____	36
10. Consideraciones éticas _____	37
11. Resultados _____	38
12. Discusión _____	43
13. Conclusiones _____	51
14. Referencias _____	52
15. Administración del proyecto _____	56
10.1. Cronograma _____	56
10.2. Presupuesto _____	56
16. Anexo _____	59

## 1. Resumen

Introducción: A la fecha, no existe una terapia eficaz para la enfermedad por coronavirus-19 en pediatría. Se han utilizado diversos medicamentos para su tratamiento y terapia de soporte, pero su seguridad y eficacia son inciertas.

Objetivo: Se realizó una revisión sistemática para sintetizar los datos sobre la eficacia y seguridad del tratamiento de la enfermedad por coronavirus-19 en población pediátrica.

Métodos: Se realizó una búsqueda hasta agosto de 2020. Se realizó una revisión de los artículos seleccionados y se analizaron para determinar los resultados de eficacia y seguridad según guías PRISMA. La evaluación crítica de la evidencia se realizó mediante la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo.

Resultados: Se identificaron 7,947 artículos, seleccionando 11 estudios. La calidad de la evidencia se calificó como muy baja. El 45,4% de los pacientes requirió hospitalización, 5,2% manejo en unidad de cuidados intensivos pediátricos. Dentro del manejo de soporte, 36,63% que recibieron oxígeno suplementario, 8,09% ventilación mecánica no invasiva e invasiva en 7,19% y 0,45% oxigenación por membrana extracorpórea. El tratamiento farmacológico fueron antibióticos (35,9%), interferón (17,75%) oseltamivir (12,6%), lopinavir/ritonavir (4,7%), remdesivir (2,5%), ribavirina (1,8%) y arbidol (1,1%), otros medicamentos inmunosupresores fueron metilprednisolona, hidroxiclороquina, tocilizumab o inmunoglobulinas. Medicina tradicional china en 5,8%.

Conclusiones: La evidencia clínica que avale el uso de estrategias tratamiento en la población pediátrica es escasa, en relación con una presentación clínica menos severa, asociada a una menor mortalidad al compararse con población adulta. La presente

revisión sistemática describe las opciones farmacológicas que pueden ser potencialmente efectivas en población pediátrica.

Palabras claves: COVID-19; Revisión Sistemática; SARS CoV-2; Tratamiento; Pediatría.

## **2. Abstract**

**Introduction:** To date, there is no effective therapy for coronavirus disease-19 in pediatrics. Various medications have been used for its treatment and supportive therapy, but their safety and efficacy are uncertain.

**Objective:** A systematic review was carried out to synthesize data on the efficacy and safety of the treatment of coronavirus disease-19 in the pediatric population.

**Methods:** A search was carried out until August 2020. The selected articles were reviewed and analyzed to determine the efficacy and safety results according to PRISMA guidelines. Critical appraisal of the evidence was performed using the Cochrane bias risk tool.

**Results:** 7,947 articles were identified, selecting 11 studies. The quality of the evidence was rated as very low 45.4% of the patients required hospitalization, 5.2% were managed in the pediatric intensive care unit. Within the supportive management, 36.63% received supplemental oxygen, 8.09% non-invasive and invasive mechanical ventilation in 7.19%, and 0.45% extracorporeal membrane oxygenation. Pharmacological treatment was antibiotics (35.9%), interferon (17.75%), oseltamivir (12.6%), lopinavir / ritonavir (4.7%), remdesivir (2.5%), ribavirin (1.8 %), and arbidol (1.1%), other immunosuppressive drugs were methylprednisolone, hydroxychloroquine, tocilizumab or immunoglobulins. Traditional Chinese medicine in 5.8%.

**Conclusions:** The clinical evidence that supports the use of treatment strategies in the pediatric population is scarce, in relation to a less severe clinical presentation, associated with lower mortality when compared to adult population. The present

systematic review describes the pharmacological options that can be potentially effective in the pediatric population.

Keywords: COVID-19; Systematic review; SARS-CoV-2; Treatment; Pediatrics.

### **3. Planteamiento del problema**

El nuevo coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo severo 2 (virus SARS CoV-2) es el agente etiológico de la enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19) el cual, es un problema de salud mundial actual, declarada el 30 de enero de 2020 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como emergencia sanitaria de preocupación internacional y el 11 de marzo como pandemia (1,2). Se considera, que tiene una propagación alta de persona a persona con un  $R_0$  que varía de 1.9-6.5 (3), con mortalidad de hasta el 10% en algunos países y un ascenso exponencial en curso. En este momento, las comunidades científicas internacionales están desarrollando literatura médica de forma continua, según experiencias de cada uno de los centros de atención (4).

En la población pediátrica, se presenta infección por SARS COV-2 con una incidencia menor que la población adulta (5,6), la cual se ha descrito con mejor pronóstico (7). Se estima que a nivel mundial, la población pediátrica presenta una prevalencia que varía desde el 1 al 5% del total de los casos diagnosticados con COVID-19 (7,8), y que cuenta con una distribución, según reportes en Estados Unidos de América, dada por el rango de edad de la siguiente manera: menores de un año menos del 15%, entre uno a cuatro años 11%, cinco a 9 años 15%, 10 a 14 años 27 % y en mayor proporción los adolescentes de 15 a 17 años con un 32% (9). Por otro lado, se ha descrito una mortalidad por este virus en pacientes pediátricos, que depende de factores de riesgo los cuales son: pacientes inmunosuprimidos (inmunodeficiencias primarias, trasplantes, tratamiento con inmunosupresores, ente otros), cardiopatías, neumopatía crónica, otros (prematurez, menores de 3 meses, enfermedades neurológicas, tabaquismos pasivos,

entre otros), siendo los pacientes menores de 3 años con enfermedad cardíaca los más afectados. Mencionado lo anterior, se considera que la mortalidad general de la población menor a 10 años sin factores de riesgo es de 0% y de 10 a 19 años sin factores de 0.2% (10,11).

La enfermedad en la población pediátrica presenta variaciones con respecto a los pacientes adultos, tales como: mayor presencia de síntomas gastrointestinales, el 82% de los niños contagiados son por contacto con cuidadores, del 9 al 15% son pacientes asintomáticos, el 19% presentan infección respiratoria y el 65% presentan neumonía (10,11).

De acuerdo con lo previamente escrito, se plantea, una revisión sistemática de la literatura que busca recopilar toda la literatura científica sobre el tratamiento para la infección por coronavirus responsable del síndrome de dificultad respiratoria por coronavirus-2 en los pacientes pediátricos hasta septiembre de 2020, haciendo énfasis la evidencia respecto al tratamiento disponible. Lo anterior, permite tener la información de base que sustenta la creación de guías en la comunidad médica y estrategias de manejo.

#### **4. Justificación de la propuesta**

La presente investigación se enfoca en estudiar el tratamiento del COVID-19 en población menor de 18 años, lo anterior se debe al rápido aumento de casos de la infección por SARS COV-2 a nivel mundial tanto en adultos como en niños, siendo importante los resultados, ya que pueden aportar datos, que permiten consolidar la evidencia disponible en la literatura médica para el adecuado abordaje, diagnóstico y tratamiento de esta población.

El análisis obtenido se considera será útil como fundamento teórico requerido para la creación de guías de manejo, y con esto optimizar pautas para el manejo de los pacientes en instituciones de salud tanto en el área de consulta externa, urgencias, servicios de hospitalización, servicios de unidad de cuidado intensivo pediátrico.

Con el presente estudio, se pretende incentivar a la investigación sobre COVID-19 y la población pediátrica, además de ser un estudio novedoso en el país de estas características.

## **5. Pregunta de investigación**

¿Cuáles son las opciones de tratamiento de la infección por el virus SARS CoV-2 en la población menor de 18 años?

Pregunta PICO

P: Población pediátrica (<18 años) con infección por virus SARS-CoV-2.

I: Medidas farmacológicas para tratar la infección por COVID-19

C: Entre medidas farmacológicas o ausencia de comparación según el estudio

O: Morbilidad y mortalidad asociada COVID-19, días de estancia, días hasta disminución de la carga viral.

## 6. Marco teórico

### a. Generalidades:

En diciembre 2019 sale a la luz pública un nuevo brote de un virus de características de síndrome de dificultad respiratoria aguda severa (SARS CoV-2) en Wuhan en la provincia de Hubei, China; la evolución de este brote género que en marzo de 2020 la OMS declarara este virus como una pandemia y en este momento lleva 5´459.528 contagiados con 345.993 muertes, 2´271.268 recuperados, correspondiendo a un 6.3% de mortalidad (12).

El SARS CoV2, es un nuevo coronavirus de la familia de *Coronaviridae* y orden *Nidovirales* (13), siendo estos virus zoonóticos de 60 a 140 nanómetros, cadena simple y polaridad positiva (14). La superficie es en forma de espiga dando la apariencia de corona y dividiéndose en 4 géneros: alfa, beta, delta y gamma (12,15); siendo los alfa y beta quienes infectan humanos, perteneciendo este al género beta coronavirus; y requiriendo del receptor de la enzima convertidora de Angiotensina-2 para su ingreso a la célula huésped. El proceso infeccioso puede llegar a provocar desde un resfriado común hasta un síndrome respiratorio agudo severo. En la parte estructural encontramos que es un virus esférico o pleomórfico identificando en microscopia electrónica por estructuras organizadas en proyecciones que están constituidas por trímeros de la glicoproteína viral S, agregado a esta estructura se encuentran proyecciones cortas formadas por dímeros de proteína Hemaglutinina-Esterasa (16); en la capa externa encontramos la envoltura viral reforzada por la glicoproteína de Membrana (M) siendo esta la más abundante y absorbida por 3 dominios

transmembranales. Así mismo encontramos la Envoltura (E) que es otro componente con una proteína hidrofóbica de menor tamaño y menor proporción (14). Todo lo anterior se encuentra rodeado por una membrana lipídica originada de la célula infectada; y en la parte interna se evidencia la nucleoproteína que se une al ARN viral que protege el virus de la degradación. El genoma de los coronavirus es de ARN de hebra sencilla no segmentado y polaridad positiva con 27 a 32 kilobases (1000 pares de bases de ARN o ADN) (12,17),

Con la aparición de este virus se ha especulado mucho con respecto a la relación que tiene con el coronavirus del murciélago siendo estos posiblemente el reservorio primario ya que se encuentra un 96% de homología en su genoma (18). Los coronavirus tienen periodos de surgimiento cíclicos debido a su gran diversidad genética y la frecuente recombinación de sus genomas, que se ve aumentada por la interacción con sus huéspedes (animales y humanos).

La replicación del virus se da principalmente en las células epiteliales del tracto respiratorio inferior, siendo el contacto respiratorio la principal forma de contagio.

Este nuevo virus puede infectar personas de todas las edades, pero se evidencia que la población de alto riesgo son los adultos mayores, pacientes con comorbilidades cardiovasculares, alteraciones metabólicas, enfermedad pulmonar crónica, inmunosupresión y profesionales de la salud (12).

b. *Cuadro clínico adultos*

Clínica

El COVID -19 en adultos tiene un periodo de incubación aproximado posterior a la exposición de 14 días y el periodo en la aparición de síntomas desde la infección varía entre 3 a 5 días (10,19,20). El COVID-19 varía en su presentación clínica desde estadios leves, neumonías moderadas hasta una enfermedad severa con falla ventilatoria y multiorgánica que se asocia a cuadros fatales.

La presentación clínica, así como el porcentaje de complicaciones varían según la zona geográfica; en China se reportaron de un total de 44,672 casos confirmados con una la tasa de letalidad del 2.3% (1023 fallecidos), siendo mayor en pacientes mayores de 60 años (8). En Italia se reportó una tasa de letalidad del 7,2%, siendo al igual que en China, la población de mayor edad la que posee porcentajes más altos de mortalidad (21,22).

La presentación clínica incluye:

- Pacientes asintomáticos
- Neumonía leve o moderada
- Neumonía severa o cuadro de SDRA la cual puede requerir ventilación mecánica,
- Paciente de sepsis o falla multiorgánica

Entre los síntomas iniciales y característicos en adultos del coronavirus resalta una infección respiratoria aguda con síntomas leves en el 80% de los casos, estos incluyen: fiebre 98%, tos seca 76%, odinofagia y cefalea 8%, rinorrea, mialgias y/o

astenia 44%, anosmia 30%. Los síntomas pueden progresar hasta cuadros de mayor gravedad como son: disnea 55%, taquipnea y cianosis e hipoxia (23).

### Métodos diagnósticos

Paraclínicos:

Los exámenes complementarios en la infección por COVID-19 son de vital importancia para caracterizar y clasificar la infección según su severidad y el compromiso de los diferentes sistemas entre los cuales encontramos (24–26):

- Hemograma con linfopenia
- Elevación de enzimas hepáticas transaminasas Bilirrubinas
- LDH Elevada
- Elevación de marcadores inflamatorios PCR, ferritina
- Protrombina elevada
- Elevación de Dímero D
- Elevación de troponina
- Elevación de creatinina y nitrógeno ureico

Imagenológica

La radiografía de tórax antero-posterior y lateral, es un examen primordial en el diagnóstico y seguimiento de paciente con COVID-19, en esta se pueden observar hallazgos como: neumonía bilateral en el 75% de los casos, patrón moteado múltiple y opacidad en vidrio esmerilado en el 14% y el 1% neumotórax (12,27). En la Tomografía Computarizada de Tórax (TAC), se puede evidenciar

opacidades de vidrio esmerilado en el 33% de los casos, sombras irregulares bilaterales en 18.7%, los cuales corresponden a cambios similares a neumonías de origen viral. Sin embargo, estudios en pacientes con COVID-19 resaltan la importancia del diagnóstico clínico, ya que el 15.8% de los pacientes no presentan signos radiológicos (28).

### Diagnóstico

Para confirmar un caso de COVID-19, se requiere la toma de paraclínicos para confirmar la presencia del virus o de anticuerpos del virus en los pacientes, lo anterior se puede realizar mediante:

Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa (PCR-RT) la cual nos ayuda a ampliar diferentes zonas del genoma del SARS CoV-2 (29). La prueba debe realizarse mediante una muestra obtenida de un hisopado nasofaríngea o hisopado orotraqueal, aspirado de secreciones nasales o nasofaríngeas. El resultado de la prueba es interpretado como positivo o negativo. Sin embargo, en pacientes con resultado de la prueba negativa, pero con alta sospecha de infección por COVID-19, esta se debe repetir entre las siguientes 24 a 48 horas de la primera toma.

De manera adicional, actualmente se pueden realizar serológicos en busca de anticuerpos del virus mediante enzimoimmunoanálisis de adsorción (ELISA). En este se pueden detectar anticuerpos tipo IgG, IgM los cuales se encuentran positivos en el 80% al 94% de los casos a los 15 días de la infección por COVID-19 (30).

## Tratamiento

Hasta la fecha, el tratamiento consiste en manejo sintomático y soporte ventilatorio en los casos que es necesario, lo que permite proporcionar un adecuado aporte de oxígeno ya sea por cánula nasal, máscara facial o si es necesario intubación orotraqueal para proporcionar ventilación mecánica. Adicionalmente, múltiples ensayos clínicos se han registrado a la fecha buscando medicamentos que permitan establecer una línea de tratamiento segura y efectiva (31).

El tratamiento en coronavirus en Colombia se realiza de acuerdo con las guías del Ministerio de Salud y Protección Social (32) y se ha establecido según la severidad del cuadro clínico:

- Cuadros leves: Pacientes sin factores de riesgo, con una adecuada saturación de oxígeno (>90%). Se estipula manejo sintomático con paracetamol 1 gr oral cada 6 horas por 10- 14 días. En caso de presentar factores de riesgo (diabetes, la hipertensión arterial, cáncer, inmunosupresión) debe tenerse precaución con este medicamento.

### *c. Cuadro clínico pediatría*

En general, las manifestaciones clínicas en el paciente pediátrico se han descrito como menos graves que las de los pacientes adultos, siendo muchos de ellos portadores asintomáticos de la enfermedad (33,34).

## Clasificación

Según la Sociedad de Pediatría de China, los pacientes pediátricos fueron clasificados en 5 tipos de acuerdo a la infección por SARS CoV-2 (33,34):

Infección asintomática: sin síntomas y signos clínicos, imágenes de tórax normales, y prueba de ácido nucleico SARS CoV-2 positivas.

- Infección aguda del tracto respiratorio superior: síntomas de infección aguda del tracto respiratorio superior, que incluyen fiebre, fatiga, mialgia, tos, dolor de garganta, secreción nasal y estornudos. El examen físico muestra congestión de la faringe y sin anomalías auscultatorias. Algunos casos pueden no tener fiebre o sólo tener síntomas digestivos, como náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea.
- Neumonía leve: fiebre frecuente y tos (principalmente tos seca, seguida de tos productiva); algunos pueden tener sibilancias, no hay hipoxemia, la auscultación puede haber roncus o crépitos. Algunos casos pueden no tener signos y síntomas clínicos, pero la tomografía computarizada de tórax muestra lesiones pulmonares, que son subclínicas.
- Neumonía grave: Los primeros síntomas respiratorios, como fiebre y tos, pueden estar acompañados de síntomas gastrointestinales, como diarrea. La enfermedad generalmente progresa en la primera semana y se produce disnea con cianosis central. La saturación de oxígeno menor de 92% con otras manifestaciones de hipoxia.

- Casos críticos (síndrome respiratorio agudo, SRAS): los niños pueden progresar rápidamente al síndrome de dificultad respiratoria aguda o insuficiencia respiratoria y también pueden tener shock, encefalopatía, lesión miocárdica o insuficiencia cardíaca, coagulopatía y lesión renal aguda. Estos casos pueden ser mortales.

### Paraclínicos

- Recuento de glóbulos blancos puede ser normal o reducido.
- Los niveles de proteína C reactiva pueden ser normales o elevados.
- Los casos graves o críticos pueden ir acompañados de una elevación en los niveles de enzimas hepáticas y musculares y niveles altos de dímero D (35,36).
- La detección del ácido nucleico del SARS CoV-2 se basa en la RT-PCR al igual que en adultos. El virus puede detectarse en la vía aérea superior o en las secreciones de la vía aérea inferior (hisopo nasofaríngeo, esputo y lavado broncoalveolar), sangre, orina y heces (37,38).

### Imágenes diagnósticas

La radiografía de tórax puede mostrar signos de neumonía, mostrando pequeñas opacidades pulmonares irregulares y alteraciones intersticiales, que generalmente afectan las áreas periféricas. Por otro lado, se pueden observar también opacidades en vidrio esmerilado y consolidación en casos severos. El derrame pleural es poco frecuente. En la TAC de tórax, puede encontrarse opacidades en vidrio esmerilado y consolidación segmentaria en ambos

pulmones (35). La ecografía pulmonar puede presentar pequeñas áreas de pulmón blanco.

La neumonía avanzada por COVID-19 se caracteriza por una consolidación evidente, particularmente en las regiones postero basales, y cambios artefactuales parcheados generalizados, similares a los del síndrome de dificultad respiratoria aguda (39).

### Tratamiento

Se ha descrito en la literatura cuatro principios para el manejo terapéutico: la primera de esta está enfocada en la identificación temprana, el aislamiento temprano, el diagnóstico y el tratamiento tempranos. Cuando se está al frente de un caso de sospecha COVID-19, debe iniciarse el aislamiento del paciente.

Los casos leves deben ser tratados con medicamentos de alivio sintomático, preferiblemente paracetamol o dipirona, para controlar la fiebre.

En los casos graves se han descrito tratamientos agentes antivirales que actualmente se encuentran en múltiples ensayos clínicos e incluyen: oseltamivir, ribavirina, ganciclovir, remdesivir, lopinavir y ritonavir, entre otros. Los anteriores, buscan disminuir la carga viral, posibles complicaciones respiratorias, pero sin aparente beneficios hasta el momento (35,37,40).

## **7. Hipótesis**

- Hipótesis Nula: No existen estrategias eficaces de tratamiento para la infección por SARS CoV-2 en población pediátrica.
- Hipótesis alterna: Existen estrategias eficaces de tratamiento para la infección por SARS CoV-2 en población pediátrica.

## **8. Objetivos**

### *6.1. Objetivo General*

Reunir de forma sistemática y exhaustiva, toda la evidencia publicada o no, que cumpla los criterios de búsqueda y elegibilidad sobre el tratamiento de la infección por el coronavirus responsable del síndrome de dificultad respiratoria (SARS-CoV-2) en los pacientes menores de 18 años.

### *6.2. Objetivos específicos*

- Identificar la información contenida en la literatura actual sobre el tratamiento del SARS CoV-2 en la población menor de 18 años
- Evaluar y consolidar de acuerdo con la literatura actual sobre los efectos adversos del tratamiento de la infección por SARS CoV-2 en la población menor de 18 años.
- Evaluar y consolidar la evidencia actual sobre los tratamientos en cada fase de la infección por SARS CoV-2 en la población menor de 18 años. Determinar la calidad metodológica de los estudios que evaluaron el tratamiento de la infección por SARS CoV-2 en la población menor de 18 años.

## **9. Metodología**

### *7.1. Enfoque metodológico de la investigación*

Se realizó una revisión sistemática de la literatura que buscó evaluar el tratamiento por el nuevo coronavirus SARS CoV-2 en la población pediátrica (menor 18 años), describiendo la evidencia actual.

### *7.2. Tipo de estudio*

Estudio integrativo (Secundario): Revisión sistemática de la literatura con intención de metaanálisis.

### *7.3. Tipo de participantes*

#### Criterios de inclusión

- Tipos de participantes: Estudios publicados con población menor a 18 años e infección por SARS-CoV-2.
- Tipos de estudios: Ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados, estudios de cohortes, estudios de corte transversal, estudios de casos y controles, series de casos (>5 casos) en pacientes menores de 18 años con infección por SARS-CoV-2.
- Dada la amplia tasa de publicación generada por la pandemia se evaluaron las notas al editor, correspondencias y editoriales buscando reportes de casos de pacientes pediátricos y su tratamiento.
- Estudios publicados hasta el 01 septiembre de 2020.
- Idioma: español e inglés.

- Incluidos en bases de datos electrónicas indexadas: Biblioteca virtual en salud (BVS), Clinical trials, Embase, Cochrane library y Pubmed.

### Criterios de exclusión

- Estudios que cumplan los criterios de inclusión, pero cuya información no pueda encontrarse en su totalidad.
- Cartas al editor, capítulos de libros y revisiones sistemáticas.
- Estudios con menos de 5 participantes.
- Estudios duplicados
- Estudios en animales o cultivos celulares.
- Estudios con mala calidad metodológica según el consenso de Cochrane.

### 7.4. Descripción de las variables

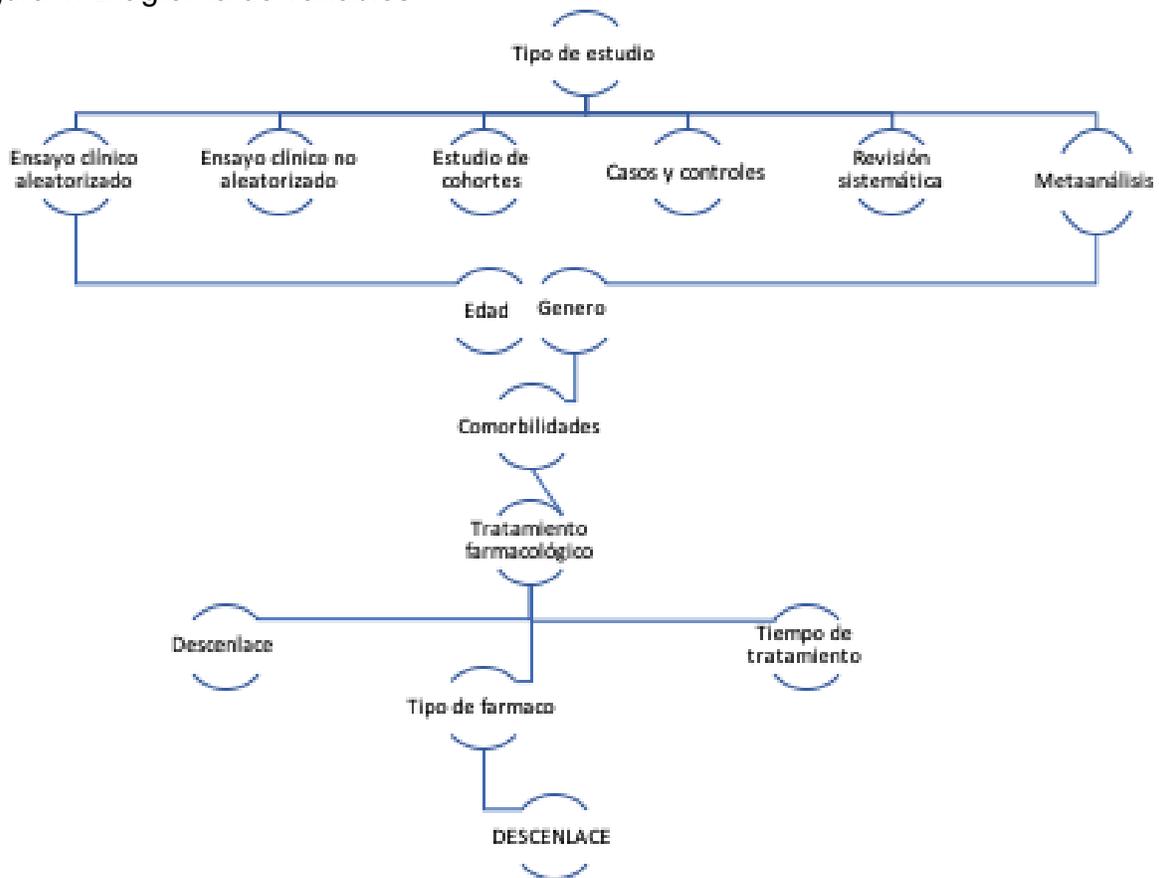
Tabla 1: Operacionalización de variables

Nombre	Definición operativa	Orientación descriptiva	Nivel de medición	Naturaleza	Escala de medición	Unidad de medición
ID	Identificación del estudio	Independiente	Cuantitativa	Continua	Razón	Número
Autor	Autor de principal del estudio	Independiente	Cualitativa	Discreta	Nominal	Nombre del autor
Título	Título del artículo	Independiente	Cualitativa	Discreta	Nominal	Título del artículo
Tipo de estudio	Tipo de estudio	Independiente	Cualitativa	Discreta	Nominal	Tipo de estudio
Localización Geográfica	Localización geográfica donde se realizó el estudio	Independiente	Cualitativa	Discreta	Nominal	Localización geográfica donde se realizó el estudio
Población estudio	Número de pacientes en el estudio	Independiente	Cuantitativa	Continua	Razón	Número

Edad media (años)	Edad media de los pacientes ingresados.	Independiente	Cuantitativa	Continua	Razón	Número
Genero	Porcentaje de genero masculino y femenino	Independiente	Cuantitativa	Continua	Razón	Porcentaje de genero masculino y femenino
IMC	Índice de masa corporal	Independiente	Cuantitativa	Continua	Razón	
Enfermedad de base	Presencia de enfermedades de base	Independiente	Cualitativa	Discreta	Nominal	Si/No
Admisión Hospitalaria	Ingreso a pisos de hospitalización	Independiente	Cualitativa	Discreta	Nominal	Si/No
Admisión a UCIP (n)	Ingreso a unidad de cuidados intensivos	Independiente	Cualitativa	Discreta	Nominal	Si/No
Síntomas al ingreso	Síntomas al ingreso o consulta de los pacientes	Independiente	Cualitativa	Discreta	Nominal	Si/No
Manejo Farmacológicos	Manejo establecido	Dependiente	Cualitativa	Discreta	Nominal	Si/No, cual
Pronación	Uso o no de pronación	Dependiente	Cualitativa	Discreta	Nominal	Si/No, cual
Suplencia de oxígeno	Uso o no de suplencia de oxígeno	Dependiente	Cualitativa	Discreta	Nominal	Si/No, cual
ECMO	Uso de ECMO	Dependiente	Cualitativa	Discreta	Nominal	Si/No, cual
Complicaciones derivadas del tratamiento	Complicaciones reportadas por los medicamentos	Dependiente	Cualitativa	Discreta	Nominal	Si/No, cual
Mortalidad	Mortalidad por COVID-19 en los pacientes estudiados	Independiente	Cuantitativa	Continua	Razón	Número

## 7.5. Diagrama de variables

Figura 1: Diagrama de variables



### 7.6. Técnicas de recolección de la información

Para la ejecución de la búsqueda se usaron los términos de búsqueda (keywords) y términos MeSH (Medical Subject Headings), empleando como motores de búsqueda las bases de datos electrónicas: (Pub Med [2020], EMBASE [2020], COCHRANE [2020], Biblioteca virtual de la salud (BVS) [2020] y Clinical Trials [2020]).

Términos MeSH:

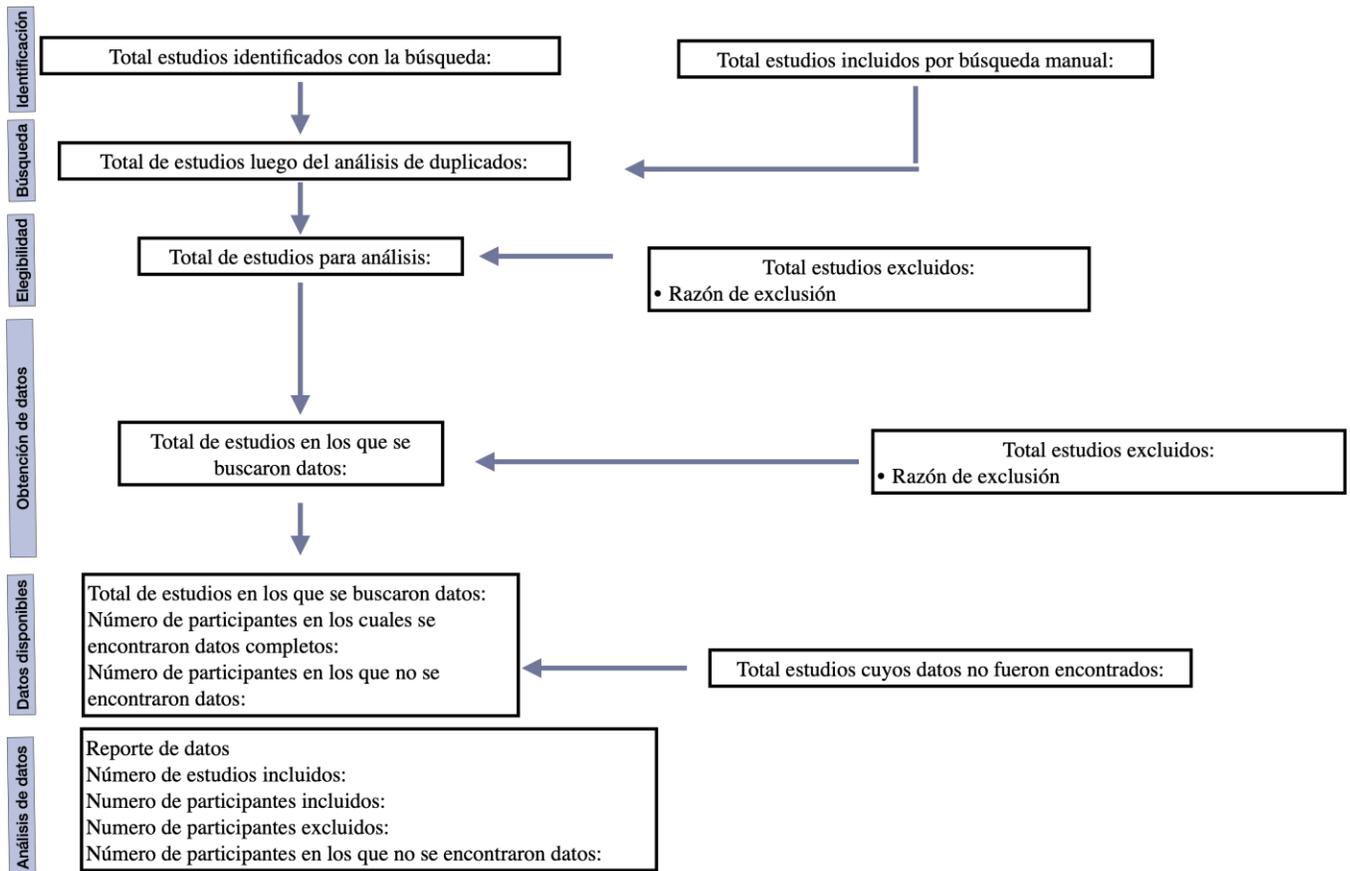
- Pediatrics AND pediatric multisystem inflammatory disease AND COVID-19 related [Supplementary Concept] AND therapeutics AND therapy AND COVID-19 [Supplementary Concept] AND COVID-19 drug treatment [Supplementary

Concept] AND severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 [Supplementary Concept] AND Child AND Pediatric Intensive care units AND pediatric emergency medicine.

Key words:

- COVID-19 AND children AND treatment AND SARS CoV-2 AND pediatrics AND management.
- 

Figura 2. Diagrama de manejo de información.



### 7.8. Fuentes de la información

Se consultaron bases de datos electrónicas: Biblioteca virtual en salud (BVS), Clinical trials, Embase, Cochrane library y Pubmed.

### 7.8.1 Instrumentos de recolección de la información

Para llevar a cabo la evaluación del riesgo de sesgo de los estudios. Se utilizó el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas (41). Las variables fueron recolectadas en un instrumento de medición en Excel (*Versión 16.37*) de acuerdo con las variables determinadas en la tabla 1. Estas fueron codificadas alfanuméricamente.

### 7.8.2. Proceso de la obtención de la información

Se realizó una búsqueda en las bases de datos previamente descritas, con los límites de idiomas y fechas establecidos. Los resultados fueron descargados en un formato RIS e ingresados a Endnote® (<https://access.clarivate.com/#/login?app=endnote>), donde se permitió el procesamiento del número total de artículos.

Posterior a un análisis de duplicados, la totalidad de artículos sin duplicados fueron descargadas en un archivo de Microsoft Excel® dentro del cual fueron verificados uno a uno por título y resumen, aquellos artículos que cumplieron con los criterios de inclusión, artículos incluidos, artículos excluidos, motivo de la exclusión, artículos completos e incompletos. Esta selección se realizó por títulos y resúmenes, y fue realizada por dos revisores de forma independiente. Los resultados de búsqueda se compararon y los desacuerdos se resolvieron por consenso de los revisores y la intervención de un tercer revisor en caso de ser necesario.

Se revisaron los artículos incluidos en textos completos en aras de obtener la información requerida para la extracción de datos, la cual no se realizó de forma

pareada. Se realizó la búsqueda manual de las referencias que pareciesen ser relevantes para esta revisión. Se siguieron las pautas de los elementos de información preferidos para revisiones sistemáticas de las guías PRISMA (42) en la extracción de datos, análisis y presentación de informes de los artículos seleccionados. Se realizó el registro en el sistema de Open Science Framework con el código de registro [osf.io/kdqv3](https://osf.io/kdqv3)

### *7.9. Control de errores y sesgos*

7.9.1. Sesgo de publicación: Deriva del hecho que aquellos trabajos científicos con resultados positivos son publicados con mayor frecuencia y más fácilmente que los estudios con resultados negativos. Este sesgo se controló mediante la búsqueda en bases de datos de literatura gris y también se incluyeron aquellos estudios no publicados en las bases de datos electrónicas. Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual de referencias.

7.9.2. Sesgo de duplicación: Es la publicación de artículos en más de una ocasión. Para el control de este sesgo, se realizó un análisis de duplicados por endnote y adicionalmente, en caso de publicaciones repetidas se realizó un análisis de los datos de mejor calidad dentro de las cohortes repetidas.

7.9.2. Sesgo de Selección: Se define como la inclusión selectiva y se controló por los criterios de inclusión y exclusión, así como una búsqueda realizada por dos autores, cegada e independiente.

7.9.3. La validez de los estudios: Esta fue realizada por la escala Cochrane por los tres evaluadores de forma independiente, evaluando los siguientes factores cuando sean aplicables de acuerdo con el tipo de estudio:

- Sesgo de selección:
  - Generación de la secuencia: Se describió la manera mediante la cual se asignaron los participantes a los grupos de estudio, los cuales deben ser comparables.
  - Cegamiento de la asignación: Se especifico si la asignación de los participantes a los grupos de estudio estuvo cegada; y si es así, describir el método empleado.
- Sesgo de realización: Cegamiento de participantes e investigadores: Se describió el método de cegamiento de los participantes y personal del estudio para las intervenciones que recibieron los grupos de estudio. Y de manera adicional, se precisó si el cegamiento fue efectivo.
- Sesgo de detección: Cegamiento de los evaluadores del estudio: Se describió el método de cegamiento de los evaluadores en cuanto al conocimiento de qué intervención recibieron los participantes en los grupos.
- Sesgo de desgaste: Datos de resultado incompletos: Se describió la compleción de los datos de resultados, indicando las retiradas y exclusiones de participantes y el deterioro en cantidad de los grupos de estudio. Se citaron el número de retiradas y sus motivos. En caso de presentar reinclusiones, estas fueron notificadas y justificadas.

- Sesgo de notificación: Notificación selectiva de resultados: Presentar las diferencias entre los datos publicados y los no publicados, ya que, en un estudio, es probable que los autores publiquen únicamente los resultados estadísticamente significativos.
- Otros: Otras fuentes de sesgo: Describir algunas inquietudes de sesgos que no han sido contempladas en los dominios anteriores.

#### *7.10. Técnica de procesamiento y análisis de los datos*

Dada la heterogeneidad de los datos encontrados no fue posible la realización de un metaanálisis como fue propuesto en el protocolo inicial. Se realizó un análisis descriptivo de los datos con extracción en base de datos en Microsoft Excel<sup>®</sup>, de forma complementaria se realizó el análisis de calidad de información por medio de la escala Cochrane en RevMan 5.4<sup>®</sup>.

#### *7.11. Plan de divulgación de los resultados*

Se plantea la divulgación de los resultados por medio de la publicación de un artículo en una revista indexada. Adicionalmente, se expondrán la totalidad de los resultados en la sustentación de tesis de acuerdo con los parámetros de la universidad, los hallazgos, así como el protocolo de investigación reposarán en el repositorio de tesis de la universidad.

## **10. Consideraciones éticas**

El proyecto no incluye experimentación con animales ni seres humanos, sin embargo, está concebido de acuerdo con las consideraciones contenidas en la Declaración de Helsinki (43). Este proyecto de investigación no reviste ningún riesgo para la salud y/o integridad emocional, física o mental de los pacientes dado que no trabaja con estos de manera directa y se basa en la recolección de información científica previamente publicada.

El diseño metodológico del estudio cumple con los lineamientos de la normatividad colombiana expuestos en la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud (44), para el desarrollo de la actividad investigativa en salud. Es una investigación “*sin riesgo*” según lo define el artículo 11 de la mencionada resolución pues no implica la interacción con pacientes en ninguno de los procedimientos requeridos, por lo cual se considera no se requiere presentación a comité de ética o firma de consentimiento informado.

Se respetarán los derechos de autor de cada una de las publicaciones, usando bases de datos adscritas a la Universidad del Rosario, si no es posible obtener la bibliografía de ese modo se enviará una carta de solicitud del artículo al autor de correspondencia de los artículos seleccionados. Si por estos dos medios no es posible obtener algún tipo de bibliografía se pagará por el artículo necesitado.

## 11. Resultados

Se identificaron 7,947 artículos publicados, en la búsqueda inicial se encontraron 3,939 artículos en Embase, 2,039 en BVS, 1,932 en Pubmed, 33 en Clinical Trials y 4 en Cochrane. La razón de exclusión de 256 artículos se evidencia en la figura 3. Se evaluaron 80 artículos por su resumen y contenido de los cuales se excluyeron 69 (figura 2). Para un análisis final de 11 artículos. En la tabla 2 se reportan las características de la población y de los estudios y en la figura 4 se describe la evaluación de sesgos de los estudios.

Figura 3: Algoritmos de la búsqueda y selección de artículos.

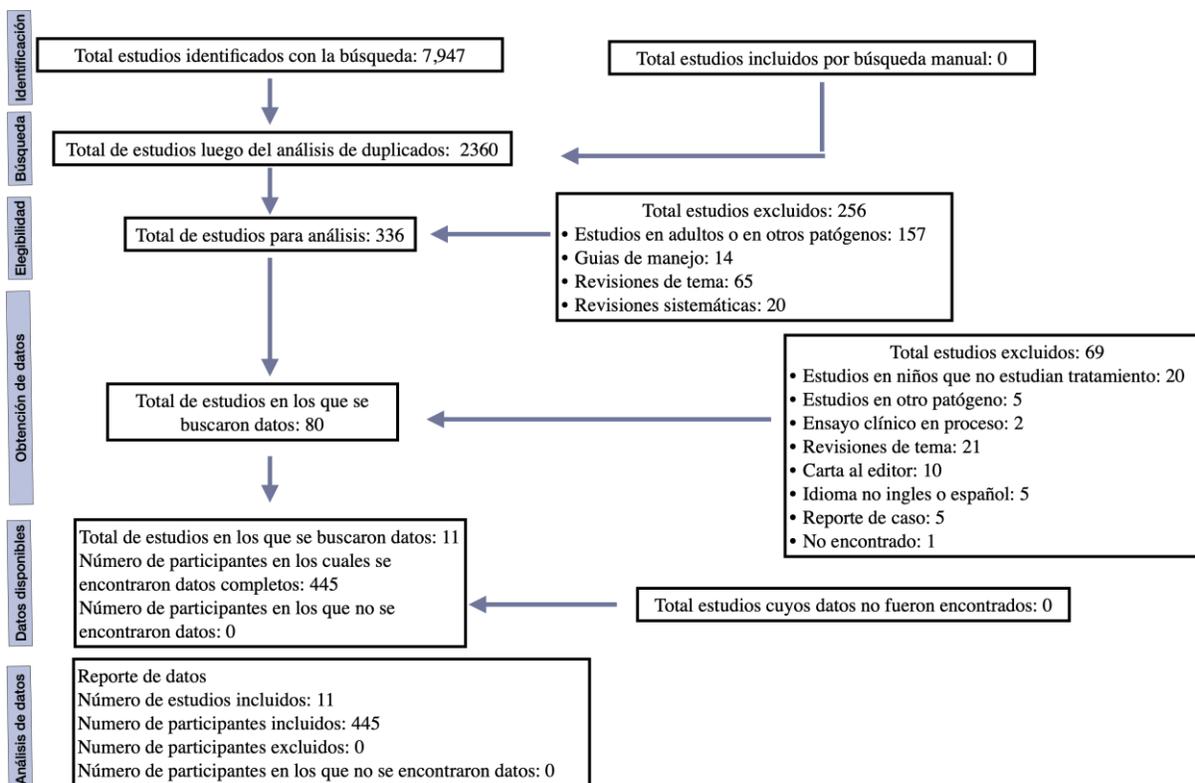
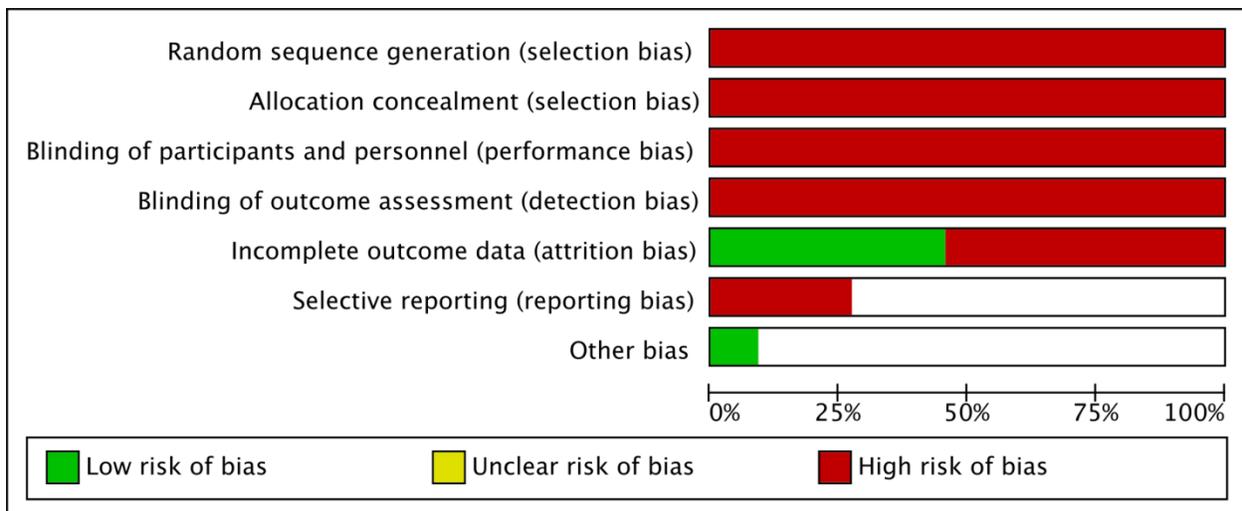


Tabla 2. Características de los estudios incluidos.

Autor	País de estudio	Tipo de estudio	Año de publicación	Revista	Total de pacientes
Cai, J., et al.(45)	Wenzhou, China	Serie de casos	2020	Journal of Medical Virology	3
Chao, J. Y., et al. (46)	USA	Cohorte	2020	J Pediatr	46
Eghbali, A., et al.(47)	Irán	Reporte de casos	2020	Journal of Cellular and Molecular Anesthesia	4
Garazzino, S., et al. (48)	Italia	Cohorte multicentrica	2020	Eurosurveillance	168
García-Salido, A., et al. (49)	España	Serie de casos	2020	Pediatr. Crit. Care Med.	7
Ibrahim, O. R., et al.(50)	Nigeria	Reporte de casos	2020	Pan African Medical Journal	5
Oualha, M., et al. (51)	Francia	Reporte de casos	2020	Arch Pediatr	5
Peng, H., et al. (52)	China, Wuhan	Cohorte	2020	J Clin Virol	75
Prata-Barbosa, A., et al.(53)	Brasil	Cohorte	2020	Jornal de Pediatria	79
Romani, L., et al.(54)	Italia	Cohorte	2020	Acta pediátrica	43
Shen, Q., et al.(55)	Chunan China	Serie de casos	2020	Pediatric Pulmonology	9

Figura 4: Riesgo de sesgos de los estudios incluidos



Se evaluaron un total de 44 niños en los estudios incluidos, de estos un 27.87% presentaban una enfermedad de base. Y el 45,4% requirió internación hospitalaria, sólo un 5,2% requirió manejo en unidad de cuidados intensivos pediátricos. Dentro de los diagnósticos considerados en los diferentes estudios, el 8,8% presentaron diagnóstico de infección respiratoria alta, 36% neumonía leve o moderada y 3,6% neumonía severa. Se consideró de forma complementaria que 10,8% de los pacientes estuvieron críticamente enfermos. La mortalidad reportada fue del 2,92% (Anexo 1).

Dentro del manejo de soporte, se identificó que el 36,63% que recibieron oxígeno suplementario, el dispositivo usado con mayor frecuencia fue la cánula nasal (17,75%) seguido de la ventilación mecánica no invasiva (8,09%) y la invasiva (7,19%) (tabla 3), en aquellos pacientes críticos también se reportó el uso en el 1,80% de vasopresores, el 0.45% con pronación, y el 0.45% oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO).

Tabla 3: Diferencias en tipos de oxígeno suplementario por estudio.

<b>Autor</b>	<b>Población estudio</b>	<b>Cánula nasal</b>	<b>Cánula alto flujo</b>	<b>Ventilación mecánica no invasiva</b>	<b>Ventilación mecánica invasiva</b>
Cai, J., et al.(45)	3	2			
Chao, J. Y., et al. (46)	46	13	8	2	6
Eghbali, A., et al.(47)	4	1			1
Garazzino, S., et al. (48)	168			16	
García-Salido, A., et al. (49)	7	2	5	3	2
Ibrahim, O. R., et al.(50)	5				
Oualha, M., et al. (51)	5	20	3	10	9
Peng, H., et al. (52)	75				
Prata-Barbosa, A., et al.(53)	79	32		5	14
Romani, L., et al.(54)	43				
Shen, Q., et al.(55)	9	9			

El tratamiento farmacológico usado con más frecuencia fueron los antibióticos (35,9%), seguido de interferón (17,75%) de oseltamivir (12,6%), lopinavir/ritonavir (4,7%), remdesivir (2,5%), ribavirina (1,8%) y arbidol (1,1%) como medicamentos antivirales, otros medicamentos inmunosupresores fueron utilizados como metilprednisolona, hidroxiclороquina, tocilizumab, inmunoglobulinas o anticoagulación (tabla 4). De forma complementaria, se evaluó el uso de medicina tradicional china en 5,8% a partir de estudios realizados en China (n=3).

Tabla 4: Tratamientos farmacológicos de la población estudiada

<b>Autor</b>	<b>Población estudio</b>	<b>Interferón</b>	<b>Hidroxicloroquina</b>	<b>Lopinavir/Ritonavir</b>	<b>Ribavirin</b>	<b>Remdesivir</b>	<b>Osetamivir</b>	<b>Arbidol</b>	<b>Inmunoglobulinas</b>	<b>Tocilizumab</b>	<b>Heparina</b>	<b>Corticoides</b>	<b>Antibióticos</b>
Cai, J., et al.(45)	3	3											
Chao, J. Y., et al. (46)	46		10			8						11	39
Eghbali, A., et al.(47)	4		3				2						1
Garazzino, S., et al. (48)	168		49	49								1	49
García-Salido, A., et al. (49)	7		6	6		1			2	2	4	5	6
Ibrahim, O. R., et al.(50)	5			5									5
Oualha, M., et al. (51)	5		1			2				3			
Peng, H., et al. (52)	75	75			8		20	5					37
Prata-Barbosa, A., et al.(53)	79						34					18	60
Romani, L., et al.(54)	43		10	1									7
Shen, Q., et al.(55)	9			9					1				5

## 12. Discusión

El presente estudio es una revisión sistemática exhaustiva de las opciones de tratamiento farmacológico de la infección por SARS CoV-2 en niños. Previamente ya ha sido descrito las diferencias en la severidad de la presentación entre población adulta y pediátrica, presentando una menor frecuencia de tamizaje, menor frecuencia de hospitalización y por ende una menor frecuencia de requerimiento de internación en unidad de cuidados intensivos pediátricos (56).

La frecuencia de soporte ventilatorio de cualquier tipo en toda la población identificada fue del 36,6% (45–49,51,53,55), sólo el 7.2% requirió ventilación mecánica invasiva y el 0,5% tuvo manejo con ECMO (49,51). Es de resaltar, que en una cohorte de 48 pacientes admitidos a UCI el 86% presentaron una comorbilidad preexistente y en este grupo el 36% requirió manejo con soporte ventilatorio invasivo (57). Lo cual difiere de lo descrito en población adulta; donde en una cohorte de 305 pacientes de Georgia en Estados Unidos el 44,7% requirieron ventilación mecánica (58); una recopilación de poblaciones de Italia, Ámsterdam y Estados Unidos identificó el requerimiento de soporte ventilatorio en pacientes adultos críticamente enfermos entre el 75 y 100% (59). La mortalidad promedio en los estudios identificados fue del 2,9% (47,51–53), una cifra menor a la reportada en población adulta donde se ha encontrado una mortalidad de hasta el 14,5% (60).

Respecto al uso de medicamentos con potencial efecto antiviral dos estudios reportaron el uso de interferón; el primero fue el estudio de Peng y colaboradores (18),

quienes describieron una serie de 75 casos de pacientes correspondientes a la ciudad de Wuhan, China, en donde el 82,7% tuvieron un contacto con un familiar diagnosticado con COVID-19. El total de los pacientes recibieron interferón alfa 1b recombinante por vía de nebulizaciones, sin embargo, el poder del estudio no permitió estudiar la eficacia clínica del manejo. El segundo fue una serie de casos de Wenzhou China, en la cual se describió el uso de interferón alfa 2b aerosolizado en pacientes pediátricos que había tenido contacto con pacientes adultos; este mostró una mejoría de los síntomas posterior a su administración (45), cabe resaltar, que en este estudio sólo se describió el uso de esta molécula en tres pacientes, con lo cual debido al tamaño muestral no es posible realizar análisis adicionales.

Uno de los medicamentos usados en el manejo de paciente con infección por SARS Cov-2 con potencial efecto antiviral ha sido el lopinavir/ritonavir. En nuestra revisión, un estudio de Hunan, China estudió una población de pacientes pediátricos hospitalizados en un sólo centro; identificando una serie de nueve pacientes de los cuales el 100% recibió manejo con lopinavir/ritonavir. En este grupo no se reportó requerimiento de soporte ventilatorio o ingreso a unidad de cuidados intensivos, al momento del reporte ya seis habían sido dados de alta (55). Datos de una cohorte de pacientes italianos, quienes en el 29,2% (49) recibieron manejo con lopinavir/ritonavir en combinación con hidroxiclороquina y azitromicina o claritromicina en especial para los pacientes con enfermedad clínica severa (48). Otra serie de casos española reportó el uso de lopinavir/ritonavir en seis de siete casos en pacientes con indicación de ingreso a UCI (49), sin evidenciarse casos de mortalidad asociada a la infección por SARS CoV-2.

Una serie de casos de Katsina, Nigeria reportó el caso de cinco pacientes pediátricos con esquemas de manejo que incluían lopinavir/ritonavir en combinación con azitromicina y zinc, con presentación clínica leve a moderada y con desenlaces favorables en todos los casos; sólo un paciente presentó intolerancia al manejo con lopinavir/ritonavir interrumpiéndose sin afectar los resultados favorables de los pacientes reportados. Sólo una paciente de 15 años en la serie de casos italiana reportada por Romani y colaboradores recibió manejo con hidroxiclороquina y lopinavir/ritonavir, sin embargo esta misma paciente presentó bradicardia como efecto secundario probablemente relacionado como evento adverso (61). A la fecha, la evidencia de estudios más robustos que permitan determinar la eficacia y seguridad del uso de lopinavir/ritonavir en pacientes pediátricos es inexistente, sin embargo, los reportes de las cohortes y series de casos son alentadores.

El uso de remdesivir fue estudiado en una cohorte de pacientes (n=8) con indicación de hospitalización o UCI en Estados Unidos, fue más frecuentemente usado en paciente con internación en UCI (46% vs 7% p=0,007), sin embargo, no se identificaron diferencias adicionales en relación con el curso clínico. De forma interesante los pacientes que requirieron manejo en UCI, el 84,6% tuvieron una edad igual o mayor a 11 años (46). En la serie de casos reportada por García-Salido y colaboradores (49) en España el uso de remdesivir, inmunoglobulinas y tocilizumab se usó en un paciente con antecedente de trasplante de células hematopoyéticas y al momento de la publicación dicho paciente aún se encontraba hospitalizado después de haber presentado falla ventilatoria y uso de ECMO. Finalmente, a partir de una cohorte de pacientes con

presentación severa de la enfermedad en Francia, se utilizó remdesivir en dos casos, sin embargo no se realizó una descripción de la respuesta a los tratamientos específicos para el manejo de SARS CoV-2 (51). El uso de esta molécula se ha asociado con reducción en el tiempo de estancia hospitalaria, mejoría clínica y actualmente se tiene disponibilidad para su uso en niños (62).

La ribavirina y el arbidol fueron usados como otros medicamentos antivirales en pacientes con cuadros clínicos severos en un único estudio que evaluó su uso en población pediátrica (52). En este estudio se realizó un análisis para identificar la presencia de asociaciones con la duración de la estancia hospitalaria o el tiempo de eliminación del RNA viral. El 28% de los pacientes en esta población eran menores a 2 años y este estudio se basó en el análisis de pacientes con alta hospitalaria lo cual podría estar relacionado con un fenotipo menos severo (52).

El uso de oseltamivir en paciente pediátricos hospitalizados en Wuhan, China se indica como opción de manejo en 26,7% de los pacientes, los cuales fueron positivos para presencia de influenza (52). Un estudio de pacientes pediátricos con indicación de manejo en UCI reportó una serie de 19 pacientes, de estos el 43% recibió manejo con oseltamivir; a diferencia del estudio de China, no informaron la frecuencia de coinfección con influenza (53). En el análisis de cuatro casos reportados de pacientes en Iran, dos pacientes recibieron oseltamivir con posterior mejoría y alta hospitalaria, sin embargo, los otros dos pacientes uno con antecedente de anemia aplásica tuvo un desenlace fatal y el segundo con cardiopatía congénita requirió manejo con

hospitalización prolongada al momento del reporte (47). Se ha considerado que el uso de oseltamivir podría ser efectivo por evidencia recopilada en el manejo de pacientes con MERS previamente (63). Su efectividad no ha sido comprobada para el caso de SARS CoV-2 en población pediátrica; datos de un estudio a gran escala en pacientes con cuadros clínicos similares a influenza, se evidencio la presencia de coronavirus no SARS CoV-2 de forma simultánea. Estos tuvieron un menor tiempo de síntomas cuando se usó oseltamivir en población general a partir de un estudio pragmático, este estudio incluyo población menor a 12 años en el 5,5% (64).

Los corticoesteroides fueron prescritos en el 7,9% de los pacientes de la revisión (46,48,49,53), estos pacientes recibieron manejo con metilprednisolona. En el caso de pacientes en UCI, en Estados Unidos se mostró una tendencia a un mayor uso de este medicamento en comparación con paciente con hospitalización usual (46), para el caso de la población Española se consideró el uso de metilprednisolona predominantemente en pacientes con síndrome de activación macrofagia (49). En población de Brasil, se identificó el uso de corticoesteroides en 23%, se identificaron dos casos de mortalidad en pacientes con comorbilidades y adicionalmente uso crónico de corticoides (53). En población adulta se cuenta con evidencia clínica de la efectividad del manejo con dexametasona a partir del estudio Recovey (65), a la fecha este mismo estudio multicéntrico se encuentra en reclutamiento de población pediátrica para permitir un análisis complementario y definir la efectividad en menores de 18 años.

El uso de antibióticos se consideró en el 49,3% de los pacientes incluidos en una cohorte de china, sin embargo, una vez se confirmó la presencia de infección por SARS CoV-2 fueron interrumpidos en su mayoría (52),

La hidroxiclороquina se estudió en cinco estudios; un estudio en Estados Unidos en la ciudad de Nueva York evaluó el impacto del tratamiento farmacológico con respecto a identificar diferencias entre pacientes con requerimientos de hospitalización y aquellos a quien se les administro en la unidad de cuidados intensivos, sin embargo, el uso de hidroxiclороquina no demostró diferencias estadísticamente significativas (46), aunque fue mucho más frecuente su uso en los pacientes admitidos a la unidad de cuidados intensivos pediátricos. Una cohorte de pacientes italiana en 29,2% (49) recibieron hidroxiclороquina como parte de esquema de manejo antiviral en pacientes con presentación clínica severa (48). En una población de pacientes admitidos a un hospital de Madrid, España, a aquellos pacientes hospitalizados con síntomas que requirieron manejo en unidad de cuidados intensivos pediátricos recibieron un esquema de manejo que combinaba el uso de hidroxiclороquina, azitromicina, lopinavir-ritonavir y corticoesteroides (49), no existió un análisis de efectividad por el bajo número de tamaño muestral en los pacientes incluidos. Una cohorte de pacientes italianos descritos por el grupo de Romani y colaboradores (61), identificó el uso de este medicamentos en 10 pacientes de forma aislada o en combinación con azitromicina o lopinavir-ritonavir, en este estudio no se estudiaron desenlaces clínicos; se identificó en un caso la presencia de bradicardia en una paciente de 15 años de edad, la cual resolvió a suspender el lopinavir-ritonavir, en este caso los autores consideraron una

interacción farmacológica con la hidroxicloroquina. Finalmente, un paciente de una serie de casos reportada en París, Francia por Oualha y colaboradores, de cuatro años recibió manejo con hidrocicloroquina y tocilizumab en el contexto de antecedente de leucemia linfoblástica aguda, esta paciente falleció durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (51). Este anticuerpo monoclonal también fue usado en otros dos pacientes, sin embargo, no se describieron desenlaces asociados. En la serie de casos, se utilizó tocilizumab en dos pacientes uno con síndrome de activación macrófaga y uno con trombosis masiva como terapia de segunda línea (49).

En relación al uso de medicina tradicional china, esta fue utilizada en 30,7% de los pacientes de la cohorte de Wuhan, China (52), en esta población no se asoció su uso a una menor duración de estancia hospitalaria o tiempo de depuración de RNA viral. Otra publicación en Zheijang, China en una serie de tres pacientes, dos recibieron manejo con medicina tradicional junto con interferón, sin embargo, la muestra no permite hacer análisis de la efectividad del tratamiento usado (45).

Existe escasa información respecto a la eficacia del tratamiento en la población pediátrica y podríamos considerar como limitación de la presente revisión sistemática la calidad de la evidencia por el tipo de estudios identificados que tienen alto riesgo de sesgo dado que el 63,6% correspondieron a reportes o series de casos, sin embargo, dada la ausencia de estudios clínicos aleatorizados con resultados a la fecha este estudio presenta una recopilación de los diferentes tratamientos utilizados como

soporte o tratamiento específico para el manejo de la infección por SARS CoV2 en población pediátrica.

### **13. Conclusiones**

La cantidad de evidencia clínica que avale el uso de estrategias de manejo de soporte o farmacológicas en la población pediátrica es escasa, en relación con una presentación clínica menos severa, asociada a una menor mortalidad al compararse con población adulta (59). La presente revisión sistemática describe las opciones farmacológicas que pueden ser potencialmente efectivas en población pediátrica, sin embargo, gran porcentaje de la evidencia procede de estudios descriptivos con series de pocos casos, lo cual implica un alto riesgo de sesgos en la interpretación de los efectos benéficos reportados. Se requieren ensayos aleatorios bien diseñados para evaluar la eficacia y seguridad de los tratamientos específicos para la infección por SARS CoV2 en población pediátrica.

## 14. Referencias

1. Outbreaks C, Ashour HM, Elkhatib WF, Rahman M. Insights into the Recent 2019 Novel Coronavirus ( SARS-CoV-2 ) in Light of Past Human. 2019;(Figure 1):1–15.
2. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A et al. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). *StatPearls*. 2020.
3. Park M, Cook AR, Lim JT, Sun Y, Dickens BL. A Systematic Review of COVID-19 Epidemiology Based on Current Evidence. *J Clin Med*. 2020 Mar;9(4):967.
4. Lipsitch M, Swerdlow DL, Finelli L. Defining the Epidemiology of Covid-19 — Studies Needed. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1194–6.
5. 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).
6. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(5):355–68.
7. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr*. 2020;109(6):1088–95.
8. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *JAMA*. 2020;323(13):1239.
9. Bialek S, Gierke R, Hughes M, McNamara LA, Pilishvili T, Skoff T. Coronavirus Disease 2019 in Children — United States, February 12–April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(14):422–6.
10. 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):1708–20.
11. 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. *JAMA Pediatr*. 2020;174(9):882.
12. Palacios Cruz M, Santos E, Velázquez Cervantes MA, León Juárez M. COVID-19, una emergencia de salud pública mundial. *Rev Clínica Española*. 2020;
13. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
14. Masters PS. The Molecular Biology of Coronaviruses. *Advances in Virus Research*. Elsevier; 2006. p. 193–292.
15. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections—More Than Just the Common Cold. *JAMA*. 2020;323(8):707.
16. Fung TS, Liu DX. Human Coronavirus: Host-Pathogen Interaction. *Annu Rev Microbiol*. 2019;73(1):529–57.
17. Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, et al. From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight. *Viruses*. 2019;11(1):59.
18. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270–3.
19. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199–207.

20. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395(10223):514–23.
21. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020;
22. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1545.
23. Otoyá-Tono AM, García-Chabur MA, Jaramillo-Moncayo C, Campos Mahecha ÁM. COVID-19: Generalidades, comportamiento epidemiológico y medidas adoptadas en medio de la pandemia en Colombia. *Acta otorrinolaringol cirugía cabeza y cuello*. 2020;48(1):93–102.
24. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;
25. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934.
26. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802.
27. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):425–34.
28. Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J. Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. *Am J Roentgenol*. 2020;214(5):1072–7.
29. Pang J, Wang MX, Ang IYH, Tan SHX, Lewis RF, Chen JI-P, et al. Potential Rapid Diagnostics, Vaccine and Therapeutics for 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV): A Systematic Review. *J Clin Med*. 2020;9(3):623.
30. Lee TH, Junhao Lin R, Lin RTP, Barkham T, Rao P, Leo Y-S, et al. Testing for SARS-CoV-2: Can We Stop at 2? *Clin Infect Dis*. 2020;
31. Chowdhury MDS, Rathod J, Gernsheimer J. A Rapid Systematic Review of Clinical Trials Utilizing Chloroquine and Hydroxychloroquine as a Treatment for COVID-19. *Acad Emerg Med*. 2020;27(6):493–504.
32. Ministerior de Salud y Protección Social. Coronavirus (COVID-19). 2020.
33. Shen K-L, Yang Y-H. Diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus infection in children: a pressing issue. *World J Pediatr*. 2020;16(3):219–21.
34. Zhi ZEKZ. Recommendations for the diagnosis, prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection in children. *Chinese J Pediatr*. 2019;58(0):E004.
35. Chen Z-M, Fu J-F, Shu Q, Chen Y-H, Hua C-Z, Li F-B, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr*. 2020;16(3):240–6.
36. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1663–5.
37. He F, Deng Y, Li W. Coronavirus disease 2019: What we know? *J Med Virol*.

- 2020;92(7):719–25.
38. Bouadma L, Lescure F-X, Lucet J-C, Yazdanpanah Y, Timsit J-F. Severe SARS-CoV-2 infections: practical considerations and management strategy for intensivists. *Intensive Care Med.* 2020;46(4):579–82.
  39. Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, Buonsenso D, Perrone T, Briganti DF, et al. Is There a Role for Lung Ultrasound During the COVID -19 Pandemic? *J Ultrasound Med.* 2020;39(7):1459–62.
  40. 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):1787–99.
  41. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ WV. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.0. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;
  42. Stewart LA, Clarke M, Rovers M, Riley RD, Simmonds M, Stewart G, et al. Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis of Individual Participant Data. *Jama.* 2015;313(16):1657.
  43. Williams J. The Declaration of Helsinki and public health. *Bull World Health Organ.* 2008;86(8):650–1.
  44. Ministerio de Salud. Resolución 8430 de 1993. Ministerio de Salud y Protección Social, República de Colombia 1993 p. 1–19.
  45. Cai J, Sun W, Huang J, Gamber M, Wu J, He G. Clinical features and the treatment of children with COVID-19: A case series from Wenzhou, China. *J Med Virol.* 2020;
  46. 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 at a Tertiary Care Medical Center in New York City. *J Pediatr.* 2020 Aug;223:14-19.e2.
  47. Eghbali A, Shokrollahi S, Mahdavi NS, Mahdavi SA. Case report COVID-19 in pediatric patients : A case series Case Report Acknowledgment. 2020;3–5.
  48. Garazzino S, Montagnani C, Donà D, Meini A, Felici E, Vergine G, et al. Multicentre Italian study of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents, preliminary data as at 10 April 2020. *Eurosurveillance.* 2020;25(18):1–4.
  49. García-Salido A, Leoz-Gordillo I, Martínez De Azagra-Garde A, Nieto-Moro M, Iglesias-Bouzas MI, García-Teresa MÁ, et al. Children in Critical Care Due to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: Experience in a Spanish Hospital. *Pediatr Crit Care Med.* 2020;21(8):E576–80.
  50. Ibrahim O, Centre FM, Taofeek O, Centre FM, Bello S, Araf D, et al. COVID-19 in children : a case series from Nigeria. 2020;(June).
  51. Oualha M, Bendavid M, Berteloot L, Corsia A, Lesage F, Vedrenne M, et al. Severe and fatal forms of COVID-19 in children. *Arch Pédiatrie.* 2020 Jul;27(5):235–8.
  52. Peng H, Gao P, Xu Q, Liu M, Peng J, Wang Y, et al. Coronavirus disease 2019 in children: Characteristics, antimicrobial treatment, and outcomes. *J Clin Virol.* 2020 Jul;128:104425.
  53. Prata-Barbosa A, Lima-Setta F, Santos GR dos, Lanziotti VS, de Castro REV, de Souza DC, et al. Pediatric patients with COVID-19 admitted to intensive care units

- in Brazil: a prospective multicenter study. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;(xx).
54. Romani L, Chiurchiù S, Santilli V, Bernardi S, Lombardi MH, Scarselli A, et al. COVID-19 in Italian pediatric patients: the experience of a tertiary children's hospital. *Acta Paediatr*. 2020;
  55. Shen Q, Guo W, Guo T, Li J, He W, Ni S, et al. Novel coronavirus infection in children outside of Wuhan, China. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(6):1424–9.
  56. Patel NA. Pediatric COVID-19: Systematic review of the literature. *Am J Otolaryngol*. 2020 Sep;41(5):102573.
  57. 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*. 2020 Sep 1;174(9):868.
  58. Jackson BR, Gold JAW, Natarajan P, Rossow J, Neblett Fanfair R, da Silva J, et al. Predictors at admission of mechanical ventilation and death in an observational cohort of adults hospitalized with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020 Sep 24;
  59. Fan E, Beitler JR, Brochard L, Calfee CS, Ferguson ND, Slutsky AS, et al. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: is a different approach to management warranted? *Lancet Respir Med*. 2020 Aug;8(8):816–21.
  60. Jain VK, Iyengar K, Vaish A, Vaishya R. Differential mortality in COVID-19 patients from India and western countries. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020 Sep;14(5):1037–41.
  61. Romani L, Chiurchiù S, Santilli V, Bernardi S, Haywood Lombardi M, Scarselli A, et al. COVID-19 in Italian paediatric patients: The experience of a tertiary children's hospital. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2020;
  62. Bogiatzopoulou A, Mayberry H, Hawcutt DB, Whittaker E, Munro A, Roland D, et al. COVID-19 in children: what did we learn from the first wave? *Paediatr Child Health (Oxford)*. 2020 Sep;
  63. Al-Tawfiq JA, Rabaan AA, Hinedi K. Influenza is more common than Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) among hospitalized adult Saudi patients. *Travel Med Infect Dis*. 2017 Nov;20:56–60.
  64. Coenen S, van der Velden AW, Cianci D, Goossens H, Bongard E, Saville BR, et al. Oseltamivir for coronavirus illness: post-hoc exploratory analysis of an open-label, pragmatic, randomised controlled trial in European primary care from 2016 to 2018. *Br J Gen Pract*. 2020 Jul;70(696):e444–9.
  65. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020 Jul 17;NEJMoa2021436.

## 15. Administración del proyecto

### 10.1. Cronograma

<b>ACTIVIDAD</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
<b>Meses</b>	<b>MAY</b>	<b>JUN</b>	<b>JUL</b>	<b>AGO</b>	<b>SEPT</b>	<b>OCT</b>
Revisión Bibliográfica	X					
Aprobación del protocolo		X	X			
Búsqueda de la literatura				X		
Recolección de la información					X	
Análisis de la Información					X	
Elaboración informe final y elaboración del manuscrito					X	
Presentación del manuscrito						X

### 10.2. Presupuesto

	DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN EN INNOVACIÓN ANEXO 3. FORMATO CRONOGRAMA Y PRESUPUESTO
--	---

PROYECTO

Comportamiento del virus COVID-19 en niños, Revisión Sistemática

**PRESUPUESTO GENERAL**

RUBROS	ENTIDADES FINANCIADORAS		
	INVESTIGADORAS (propio rubro)	ENTIDAD (ninguna)	
	Dinero	Dinero	Especie
PERSONAL	3.000.000 m/c	-	-
VIAJES	0	-	-
MATERIALES E INSUMOS	100.000 m/c	-	-
SERVICIOS TÉCNICOS	100.000 m/c	-	-
MATERIAL BIBLIOGRÁFICO	100.000 m/c	-	-
EQUIPOS Y SOFTWARE	500.000 m/c	-	-
SALIDAS DE CAMPO	0	-	-
TOTAL	3.800.000 m/c	\$ -	\$ -





