

Generalidades de COVID-19 en Pediatría

- ▶ Dra. Victoria Eugenia Montaña Luna
- ▶ Dr. José Guillermo Vázquez Rosales
- ▶ Dra. María Guadalupe Miranda Novales

INTRODUCCIÓN

Después de las epidemias causadas por los coronavirus SARS-CoV-1 (Síndrome Respiratorio Agudo Grave) en 2003 y MERS-CoV (Síndrome Respiratorio de Oriente Medio) en 2012, en China se establecieron estrategias para la identificación oportuna de virus emergentes y reemergentes que consisten en la vigilancia, investigación y seguimiento de los casos de neumonía de etiología desconocida con características de una neumonía atípica. En la ciudad de Wuhan en China, en diciembre de 2019, se identificó por primera vez un brote de casos de neumonía de etiología desconocida asociados epidemiológicamente a un mercado de mariscos y animales exóticos. El 9 de enero de 2020, se anunció como causa del brote a un nuevo coronavirus que finalmente se nombró como SARS-CoV-2 por su homología genética con el virus SARS-CoV. La enfermedad causada por este virus se nombró como COVID-19 (Coronavirus disease) el 11 de febrero del 2020. El 11 de marzo la Organización Mundial de la Salud declaró la pandemia por SARS-CoV-2 debido al crecimiento exponencial de casos a nivel mundial que ha registrado más de 130 millones de casos y casi 3 millones de muertes en todo el mundo para abril de 2021. Los aspectos epidemiológicos de SARS-CoV-2 tanto globales como nacionales serán revisados en el capítulo correspondiente de este libro.

ETIOLOGÍA

La COVID-19 es causada por el virus SARS-CoV-2 que pertenece al género de betacoronavirus. Los coronavirus se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza y pueden ocasionar enfermedades respiratorias, entéricas, hepáticas y neurológicas. Infechan principalmente aves y mamíferos, pero debido a diversos eventos genéticos pueden

modificarse e infectar al humano. Todos los coronavirus humanos probablemente tienen un ancestro común, utilizan reservorios naturales o intermediarios en animales y tienen la capacidad de cruzar la barrera entre especies logrando tener un potencial pandémico. De todas las secuencias genéticas de los coronavirus conocidos, se tiene documentado que SARS-CoV-2 es el que presenta mayor similitud con el coronavirus de murciélago RATG13 con un 98% y comparte asimismo una gran similitud a la secuenciación genética del coronavirus de pangolín.

De acuerdo a su taxonomía, los coronavirus pertenecen al orden *Nidoviridales*, familia *Coronaviridae*, subfamilia *Coronaviridae* y esta última se divide en cuatro géneros que son: alfacoronavirus, betacoronavirus, gammacoronavirus y deltacoronavirus. El nombre de coronavirus fue asignado por su apariencia bajo el microscopio electrónico que asemeja a una corona. Son virus envueltos, con diámetro aproximado de 125 nm y un genoma ARN de cadena simple, que se considera el más grande de los virus ARN con un tamaño de 26-32 kilobases que codifica cuatro proteínas estructurales que incluyen: glicoproteína espiga (S), envoltura (E), membrana (M) y nucleocápside (N). (figura 1). Cada proteína juega un papel primordial en la estructura del virus. La proteína S se expresa en la superficie de las partículas virales y le da la apariencia característica de corona al virus; es la encargada de unirse al virus a los receptores de la célula huésped y facilitar su entrada a través de la membrana celular. Lo anterior ha sido clave actualmente en el desarrollo de vacunas contra el virus SARS-CoV-2, además de la identificación de las diversas mutaciones en los genes que codifican esta proteína como la variante B.1.1.7 cuya transmisibilidad se ha reportado hasta en un 70% comparada con otras variantes. A diferencia de las demás proteínas estructurales; la proteína N, es la única que funciona primordialmente al unirse al genoma RNA del coronavirus constituyendo la nucleocápside, así-

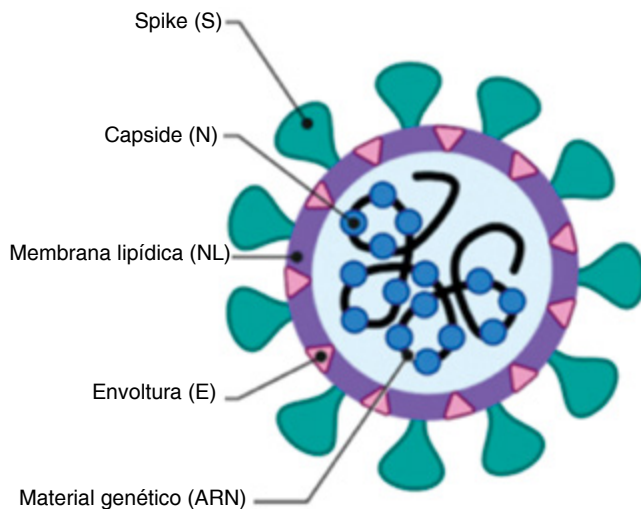


Figura 1. Representación esquemática de la estructura del SARS-CoV-2.

mismo participa en el ciclo de replicación del virus y la respuesta celular del huésped a la infección viral. La proteína M es la proteína estructural más abundante y define la forma de la envoltura del virus además de participar en el ensamblaje interactuando con otras proteínas estructurales de coronavirus. La proteína E es la más pequeña de las proteínas estructurales, se expresa de manera abundante dentro de las células infectadas pero solo una pequeña cantidad se expresa en la envoltura del virión, se localiza mayormente a nivel intracelular en el retículo endoplásmico y aparato de Golgi en donde participa en el ensamblaje de los coronavirus. Existen otras proteínas no estructurales que participan en la transcripción y replicación viral como la helicasa y ARN polimerasa dependiente de ARN. De los coronavirus humanos cuatro (229E, NL63, OC43 y HKU1) infectan el tracto respiratorio superior y causan síntomas relativamente menores. Sin embargo, los coronavirus como SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2 son capaces de replicarse en el tracto respiratorio inferior y causar neumonía que puede resultar fatal.

FISIOPATOLOGÍA

Al igual que otros virus respiratorios, SARS-CoV-2 se transmite principalmente a través de las secreciones respiratorias. La propagación del virus ocurre a través del contacto cercano. Se ha definido como contacto cercano o estrecho a aquel contacto con una persona infectada independientemente del uso de equipo de protección a una distancia menor a 1.8 metros, durante un total acumulativo de 15 minutos o más, en un período de 24 horas; que se toma en cuenta desde 2 días previos al inicio de síntomas en la persona infectada o en el caso de pacientes asintomáticos; 2 días previos a la toma de muestra.

La transmisibilidad del virus puede variar y depende de la cantidad de virus viable excretada por una persona

ya sea al momento de toser, hablar o estornudar, el tipo de contacto y las medidas de seguridad establecidas en el lugar, aunque también se ha atribuido parcialmente a la estructura del virus. Se transmite a través de gotas, que se definen como partículas mayores a 5 μm que son expulsadas por una persona al hablar, toser o estornudar y alcanzan la cara de otra persona teniendo como puerta de entrada la boca, nariz o conjuntiva durante la exposición cercana. En cuanto a la transmisión aérea, esta se lleva a cabo a través de la generación de aerosoles, que se definen como partículas menores a 5 μm (se producen durante intubación endotraqueal, administración de nebulizaciones, aspiración de secreciones); esto ocurre principalmente en el entorno hospitalario.

La transmisión por contacto puede ser de forma directa o indirecta, en la primera el virus es transferido de una persona infectante a una persona susceptible directamente, en la segunda el patógeno se transporta de una persona a otra a través de un objeto contaminado como una superficie; es decir a través de fómites en el entorno de una persona infectada, este último mecanismo es mucho menos frecuente. Las personas asintomáticas también pueden excretar y transmitir el virus.

El período de incubación del virus SARS-CoV-2 es en promedio 4 a 5 días.

El primer paso para el inicio de la infección es la unión del virus a una célula huésped a través de su receptor diana. Se ha demostrado que los sitios diana principales del virus son las células del epitelio respiratorio, células epiteliales alveolares, endotelio vascular y macrófagos alveolares; todas ellas capaces de expresar receptores para la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y que son utilizados por SARS-CoV-2. Cuando SARS-CoV-2 infecta las células que expresan ACE2 y TMPRSS2; la replicación activa y liberación del virus causa que las células huésped inicien un proceso de piroptosis (forma de apoptosis programada altamente inflamatoria observada frecuentemente en virus citopáticos) y libere patrones moleculares de daño que incluyen ATP, ácido nucleicos y oligómeros los cuales son reconocidos por las células epiteliales vecinas, células endoteliales y macrófagos alveolares detonando la generación de citocinas proinflamatorias y quimiocinas (incluyendo IL-6, IP-10, proteína inflamatoria de macrófagos 1A, MIP 1 beta y MCP1). Estas proteínas atraen monocitos, macrófagos y células T al sitio de infección promoviendo inflamación y estableciendo un proceso de retroalimentación proinflamatorio. En la mayoría de los casos, este fenómeno es capaz de resolver la infección, realizándose a través de la inflamación inicial que atraerá células T específicas desde la circulación al sitio de infección de donde podrían eliminarse las células infectadas antes de que el virus se propague. Lo anterior, podría explicar la linfopenia y el elevado índice neutrófilo-linfocito observado en el 80% de los pacientes infectados por SARS-CoV-2. Los anticuerpos neutralizantes en individuos sanos pueden bloquear la infección y los macrófagos alveolares reconocerán

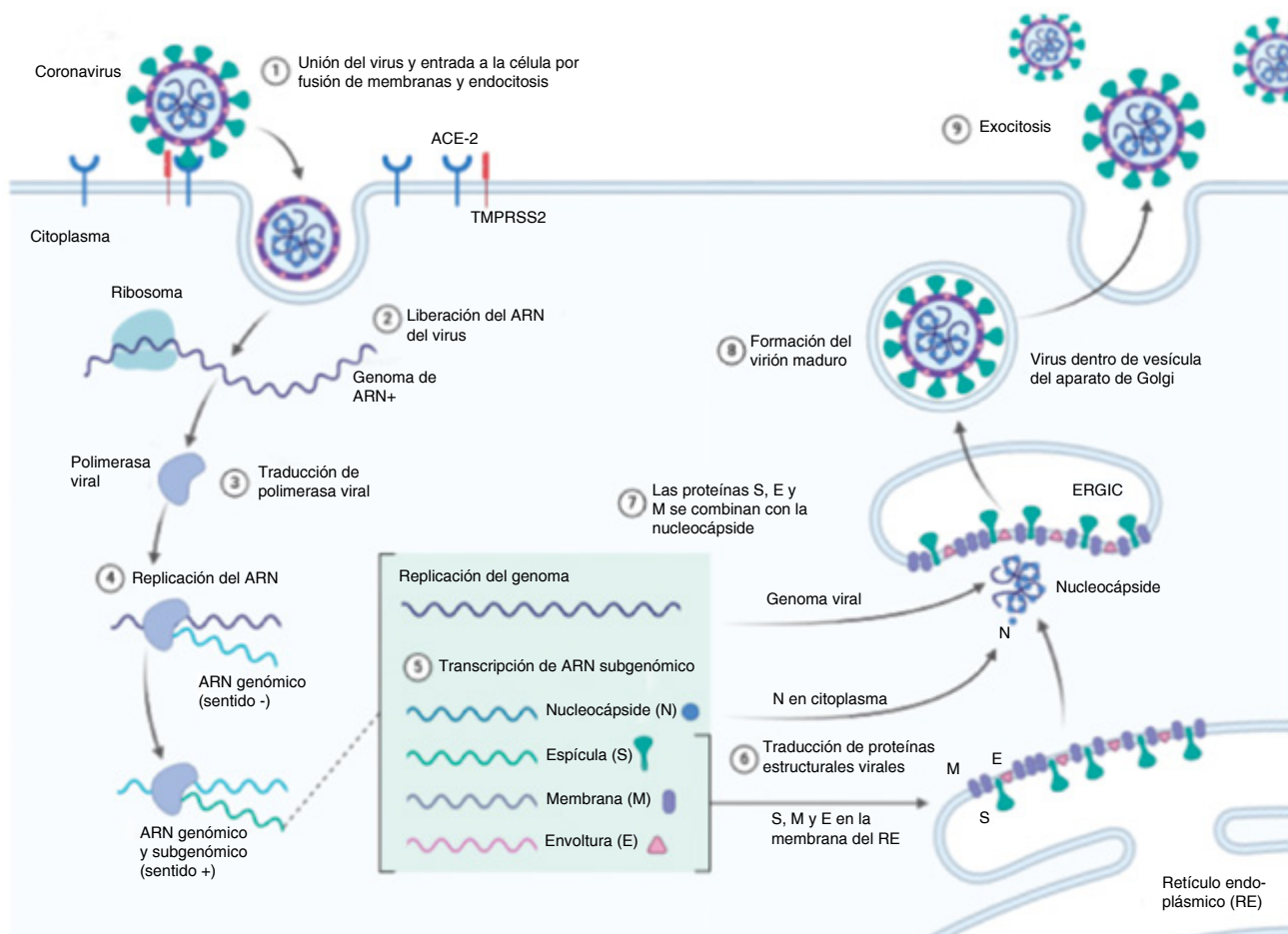


Figura 2. Mecanismo de infección del coronavirus SARS-CoV-2. Imagen: Cascella M, *et al.* Features, Evaluation and Treatment Corona-virus (COVID-19). StatPearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/> con modificaciones.

los virus neutralizados y células apoptóticas, eliminándolas mediante fagocitosis. Todos estos procesos conducirán al aclaramiento del virus y daño pulmonar mínimo dando como resultado la recuperación del individuo.

Cuando existe una respuesta inmune comprometida esto puede generar la acumulación de células inmunes en los pulmones causando una sobreproducción de citocinas proinflamatorias que eventualmente conducirá a daño pulmonar. La tormenta de citocinas resultante llega a otros órganos y conduce a falla multiorgánica, observándose daño miocárdico y falla circulatoria en algunos pacientes. Los adultos mayores a 60 años y personas con comorbilidades son más propensos a desarrollar este tipo de respuesta inmune disfuncional y falla para erradicar el patógeno siendo aún poco claro el mecanismo exacto. En contraste, en la población pediátrica, ha sido menos frecuente observar evolución de la infección a enfermedad grave en menores de 18 años, una hipótesis es que existe inmadurez de receptores de ACE2 en este grupo etario y por lo tanto son menos susceptibles a la progresión de la enfermedad y presentar cuadros graves.

CUADRO CLÍNICO

El espectro clínico de la COVID-19 en la edad pediátrica difiere de lo observado en adultos y se ha reportado en todos los grupos de edad desde la etapa neonatal hasta la adolescencia. La principal fuente de contagio en el caso de la población pediátrica la constituye un contacto domiciliario. Los casos en niños son menos frecuentes comparados con los adultos y se ha observado que cursan generalmente con manifestaciones de infección de vías respiratorias altas únicamente; sin embargo, el cuadro clínico puede variar, presentando datos de neumonía o un cuadro grave denominado: Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a SARS-CoV-2 (PIMS o MIS-C).

La COVID-19 también se ha presentado en recién nacidos en quienes se ha documentado una posible transmisión perinatal. La complicación obstétrica más frecuente identificada hasta este momento es el nacimiento prematuro con las complicaciones aunadas a la prematuridad. La detección de SARS-CoV-2 por PCR en exudado nasofaríngeo en recién nacidos en las primeras 48 horas de vida, así

CUADRO 1. ESPECTRO CLÍNICO DE LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2 EN PEDIATRÍA.

	Manifestaciones clínicas
Asintomáticos	Ninguna
Infección de vías respiratorias altas	Tos, rinorrea, congestión nasal, cefalea
Neumonía leve a grave	Fiebre, dificultad respiratoria, cianosis, hipoxemia (SO ₂ < 92%)
Otras manifestaciones clínicas	Irritabilidad, fiebre, fatiga, hipoxemia/rechazo a la alimentación, hipoactividad, diarrea, náusea, vómito, exantema maculopapular generalizado

como niveles elevados de IgM para SARS-CoV-2 ha sido controversial debido a la probabilidad de falsos positivos así como reacciones cruzadas con otros agentes infecciosos de adquisición perinatal.

Las manifestaciones clínicas que predominan en niños se resumen en el cuadro 1.

Factores de riesgo para COVID-19 grave

Hasta el momento se han podido asociar ciertas comorbilidades como factores de riesgo en la población general. Los estudios realizados muestran que la COVID-19 no afecta a todos los grupos etarios de igual manera y se ha observado que el riesgo de evolución hacia un cuadro grave aumenta con el número de comorbilidades observadas en un individuo. Aún se encuentra en estudio la manera en la que el entorno pudiera condicionar cierto riesgo de infección y evolución a enfermedad grave. De acuerdo a la información actualizada de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos, que proviene de estudios retrospectivos que incluyen tanto pacientes ambulatorios como hospitalizados, las principales comorbilidades en adultos que constituyen factores de riesgo para enfermedad grave son: hipertensión, hiperlipidemia, diabetes y enfermedad pulmonar crónica. La edad avanzada (> 80 años) fue el principal factor de riesgo que se asoció a muerte. Estos factores son consistentes con lo que se reporta a nivel mundial, con algunas variaciones debido a la frecuencia de cada una de las comorbilidades descritas en diferentes poblaciones. Desde luego que estos factores no aplican en la población pediátrica, en estudios de cohortes y casos y controles realizados se han reportado ciertas condiciones que predisponen a evolución grave:

- Pacientes pediátricos con comorbilidades.
- Síndrome de Down.
- VIH.
- Obesidad/Sobrepeso (IMC > 25 kg/m² < 30 kg/m²).
- Fibrosis pulmonar/hipertensión pulmonar.
- Condición de trasplantado.
- Abuso de sustancias.
- Uso de corticoesteroides/inmunosupresores.

DIAGNÓSTICO

Ante la sospecha de COVID-19 en un paciente de cualquier edad, se debe realizar una evaluación inicial y establecer si cumple con criterios de acuerdo a la definición operacional actualizada de caso sospechoso de enfermedad respiratoria viral de la Dirección General de Epidemiología en México:

Diagnóstico por laboratorio

Una vez establecida la definición de caso sospechoso el diagnóstico debe confirmarse mediante una prueba diagnóstica en secreciones respiratorias la cual constituye el método diagnóstico definitivo. La toma de muestra debe realizarse por el personal designado quien debe portar un equipo de protección completo (Respirador N95 o N100,

CUADRO 2. DEFINICIONES EPIDEMIOLÓGICAS DE INFECCIÓN POR SARS-CoV-2.

Caso sospechoso
<p>Persona de cualquier edad que, en los últimos 10 días haya presentado al menos uno de los siguientes signos y síntomas: tos, disnea, fiebre o cefalea*, y al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disnea (dato de gravedad) • Artralgias • Mialgias • Odinofagia/ardor faríngeo • Rinorrea • Dolor torácico • Anosmia • Ageusia o disgeusia • Conjuntivitis <p>* En menores de cinco años, la <i>irritabilidad</i> sustituye a la <i>cefalea</i></p>
Caso confirmado por laboratorio
<p>Persona que cumpla con la definición operacional de caso sospechoso y que cuente con diagnóstico confirmado por la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública reconocidos por el InDRE*.</p>
Caso confirmado por prueba antigénica rápida para SARS-CoV-2
<p>Persona que cumple con definición operacional de caso sospechoso y cuente con una prueba antigénica rápida positiva para SARS-CoV-2 mediante estuche comercial avalado por InDRE.</p> <p>* Este tipo de pruebas no están indicadas para personas asintomáticas</p>
Definiciones operacionales en recién nacidos
<p>Caso sospechoso: Recién nacido asintomático o con enfermedad respiratoria aguda leve o tos que tenga alguna de las siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Hijo de madre con enfermedad respiratoria aguda leve o grave que a su vez sea caso sospechoso desde 14 días antes, al momento del nacimiento o durante los primeros 28 días de vida b) Haber estado en contacto con cualquier persona caso sospechoso o confirmado durante los primeros días de vida

*Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos.

CUADRO 3.
PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PARA LA DETECCIÓN DE SARS-CoV-2.

Prueba	Descripción	Tipo de muestra	Tiempo ideal para la toma de muestra
Detección de amplificación de ácidos nucleicos para SARS-CoV-2 (RT-PCR)	<ul style="list-style-type: none"> Estándar diagnóstico para la detección de SARS-CoV-2. Puede haber un período de ventana de aproximadamente 5 días entre la exposición y la detección de ácidos nucleicos en la prueba. 	<ul style="list-style-type: none"> Muestra de exudado faríngeo además de una muestra de exudado nasofaríngeo mediante hisopado (mayor carga viral al tomar ambas). Deben colocarse en un mismo tubo para el envío. Muestra de lavado broncoalveolar o aspirado bronquial 	<ul style="list-style-type: none"> El virus puede ser detectado desde al menos 48 horas antes del inicio de síntomas (pre-sintomáticos) y hasta 12-14 días (al menos 6-7 días) en muestras del tracto respiratorio superior (hisopado naso/orofaríngeo) y hasta por 20 días (o más) en muestras del tracto respiratorio inferior
Prueba antigénica rápida para SARS-CoV-2	<ul style="list-style-type: none"> Detecta antígenos virales en replicación. Útiles para la identificación de infección aguda o temprana No están indicadas en personas asintomáticas. Comparada con la RT-PCR es menos sensible pero con especificidad alta similar. Tiene como ventaja arrojar resultados inmediatos. 	<ul style="list-style-type: none"> Muestra de exudado nasofaríngeo tomada mediante hisopado 	<ul style="list-style-type: none"> Debe realizarse únicamente durante los primeros 7 días a partir del inicio de síntomas
Serología para SARS-CoV-2	<ul style="list-style-type: none"> Detecta anticuerpos contra SARS-CoV-2 No recomendable para medir respuesta a vacunación ya que la detección de anticuerpos no siempre traduce la existencia de inmunidad además de que existe también inmunidad de tipo celular como respuesta a vacunación. No están recomendadas sin apoyo de otra prueba para el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 	<ul style="list-style-type: none"> Muestra de suero obtenida por punción 	<ul style="list-style-type: none"> Los anticuerpos IgM son detectables en los primeros 5 días de la infección Los anticuerpos tipo IgG se observan aproximadamente a los 14 días de la infección y pueden aparecer incluso hasta los 21 días

lentes con protección lateral, bata desechable de manga larga, doble par de guantes, zapatos de seguridad o cubre zapatos). Los diferentes métodos diagnósticos se describen en el cuadro 3.

Diagnóstico de COVID-19 por estudios de imagen

Posterior a la realización de pruebas diagnósticas de laboratorio en ocasiones es necesario realizar estudios de imagen que apoyen el diagnóstico y estos incluyen: radiografía de tórax, tomografía computarizada o ultrasonido pulmonar y estas pueden realizarse solas o en conjunto para estadificar la enfermedad. El papel de los estudios de imagen en el diagnóstico de COVID-19 sigue siendo controversial y la decisión de realizar cualquier estudio de imagen debe individualizarse y establecer el riesgo beneficio.

Los hallazgos se describen de acuerdo con la etapa de la enfermedad, enfermedades subyacentes y tratamiento recibido, entre los que se describen: lesiones subpleurales, en parches, nodulares, de aspecto en panal de abeja, con densidad variable con patrón en vidrio despoluido, consolidación y engrosamiento pleural. Otros signos mucho me-

nos frecuentes son: broncograma aéreo, derrame pleural y crecimiento de ganglios linfáticos mediastinales.

El Colegio Americano de Radiología ha establecido que tanto las radiografías como las tomografías de tórax no deben utilizarse como método diagnóstico de COVID-19 y únicamente deberá evaluarse su realización en casos moderados y graves. Las recomendaciones actuales se enlistan a en el cuadro 4.

MANEJO CLÍNICO DEL PACIENTE PEDIÁTRICO CON SOSPECHA DE COVID-19

En caso de que el paciente cumpla con los criterios para caso sospechoso de COVID-19, deberá realizarse el estudio epidemiológico y una prueba diagnóstica (*Cuadro 3*) y con base en el escenario clínico se decidirá el manejo adecuado. Actualmente no existe tratamiento seguro y eficaz aprobado en la población pediátrica, aunque se realizan algunos ensayos clínicos con resultados pendientes. Por tal motivo el tratamiento deberá individualizarse y establecerse de acuerdo a los distintos escenarios clínicos y comorbi-

CUADRO 4. RECOMENDACIONES SOBRE LOS ESTUDIOS DE IMAGEN EN COVID-19

No están indicados en los siguientes casos:

- Como estudios de tamizaje para COVID-19 en pacientes asintomáticos infectados
- En pacientes con síntomas leves a menos que exista riesgo de progresión

Están indicados:

- En pacientes con COVID-19 moderado a grave independientemente del resultado de los resultados para detección de SARS-CoV-2
- En pacientes con COVID-19 y datos de insuficiencia respiratoria

Recomendaciones adicionales:

- NO se recomienda la realización de radiografías de tórax diarias en pacientes intubados y estables con COVID-19
- Está indicada la realización de pruebas de laboratorio para la detección de SARS-CoV-2 en pacientes con hallazgos de TC de tórax sugestivos de infección viral

lidades del paciente. Sin embargo, se han sugerido diversos tratamientos que incluyen tanto antimicrobianos como inmunomoduladores y se presentarán más adelante.

Enfermedad leve

Como se ha descrito, los pacientes cursan generalmente con datos clínicos de infección de vías aéreas superiores y por lo tanto el uso de antibióticos debe evitarse. Se recomienda el control de la fiebre por medios físicos y en caso necesario analgésicos y antipiréticos, por ejemplo paracetamol, 10-15 mg/kg/dosis o en niños mayores de un año ibuprofeno 20 mg/kg/ día en 3 a 4 dosis. Si el paciente se presenta aún en temporada de circulación de virus influenza (octubre a marzo), deberá iniciarse tratamiento con oseltamivir a dosis terapéuticas.

Enfermedad grave

En el caso de pacientes con datos de neumonía que requieran hospitalización se realizará una biometría hemática. La presencia de leucocitosis, neutrofilia, y procalcitonina elevada pueden ser indicador de infección bacteriana agregada y en ese caso se indicará tratamiento para neumonía comunitaria (cefotaxima 150 mg/kg/día o cefuroxima 150 mg/kg/día cada 8 horas IV). La proteína C reactiva se ha reportado incrementada en los pacientes con neumonía grave por SARS-CoV-2 y resulta de menor utilidad como biomarcador de infección bacteriana.

Si el paciente requiere manejo en la unidad de cuidados intensivos, se indicará cefotaxima a 150 mg/kg/día cada 8 horas IV más vancomicina 60 mg/kg/día cada 8 horas IV.

El tratamiento está dirigido a los microorganismos que causan con mayor frecuencia neumonía en pacientes pediátricos: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae* tipo b en niños no vacunados. Los escenarios clínicos y tratamientos recomendados se anotan en el cuadro 5.

Tratamiento antiviral

Remdesivir. Es el único fármaco aprobado a abril de 2021. Es un antiviral de amplio espectro, análogo nucleósido. Es una pro-droga que actúa como un inhibidor de la ARN polimerasa dependiente de ARN. Su mecanismo de acción consiste en competir con el adenintrifosfato por la incorporación de las cadenas nascentes de ARN viral y al no causar terminación inmediata de la cadena, el medicamento parece evadir la corrección por exoribonucleasa viral.

Ya ha sido aprobado como tratamiento para COVID-19 en algunos países del mundo, en Estados Unidos se ha aprobado por la FDA para su uso en adultos y pacientes pediátricos hospitalizados mayores de 12 años y con peso mayor a 40 kg. Actualmente se realiza un ensayo clínico en fase 2 en menores de 12 años (CARAVAN study, Clinical-Trials.gov: NCT04431453)

En nuestro país fue aprobado recientemente por la COFEPRIS para su uso de emergencia; las dosis recomendadas para pacientes hospitalizados pediátricos con peso menor a 40 kg son de 5mg/kg inicial y de 2.5mg/kg a partir del día 2, con duración recomendada de 5 hasta 10 días en pacientes que reciben ventilación mecánica.

Inmunomoduladores y hemoderivados evaluados en el tratamiento de COVID-19

En el caso de la enfermedad grave existen ciertas situaciones en las que el paciente podría beneficiarse con el uso de inmunomodulación. No se recomiendan en enfermedad leve. Se propone el uso de inmunomoduladores en estados de hiperinflamación es decir; en el momento en que haya evidencia de progresión de la enfermedad a un estado grave o crítico (cuadro 6).

Corticoesteroides

Se han evaluado en los pacientes con COVID-19 que desarrollan una respuesta sistémica inflamatoria que conduce a lesión pulmonar y disfunción multiorgánica. En el estudio RECOVERY un ensayo multicéntrico, aleatorizado en pacientes hospitalizados con COVID-19 demostró que la mortalidad a 28 días por COVID-19 era menor en los pacientes que recibieron dexametasona durante 10 días comparada con los que recibieron únicamente tratamiento de soporte. Los beneficios fueron observados en los pacientes que recibían ventilación mecánica invasiva u oxígeno suplementario al momento de ser incluidos en el estudio sin observarse algún beneficio en aquellos pacientes que

CUADRO 5.
ESCENARIO CLÍNICO Y MANEJO DE LOS CASOS SOSPECHOSOS DE COVID-19

	Diagnóstico	Criterios diagnósticos	Manejo
Enfermedad leve	Infección de vías aéreas superiores	Síntomas inespecíficos como tos, fiebre, dolor faríngeo, congestión nasal, malestar general, cefalea, dolor muscular. Sin signos de deshidratación, sepsis o dificultad respiratoria	Ambulatorio (excepto grupos de riesgo para enfermedad grave) Tratamiento sintomático: Paracetamol 10-15 mg.kg.dosis cada 6 a 8 h en caso de fiebre Continuar con lactancia materna y alimentación propia para la edad, abundantes líquidos
Enfermedad grave	Neumonía	Tos y taquipnea de acuerdo a la edad < 2 meses: > 60 x´ 2-11 meses: > 50 x´ 1-5 años: > 40 x´ Adolescentes y adultos: > 30 x´ Saturación ambiental: > 92%	Hospitalario en área para la atención de pacientes COVID-19 Monitorización continua BH, PCR, procalcitonina, hemocultivos en caso de fiebre, transaminasas, función renal, tiempos de coagulación, fibrinógeno, Ferritina, Dímero D, Péptido natriurético cerebral (BNP), *Evaluar el inicio de tratamiento antimicrobiano empírico Cefuroxíma o cefotaxíma
	Neumonía grave	Tos o dificultad respiratoria y al menos uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> Cianosis central o SaO₂ < 92% Dificultad respiratoria: quejido, aleteo nasal, tiraje supraesternal, retracción xifoidea o disociación toracoabdominal Gasometría arterial: PaO₂ < 60 mm Hg, PaCO₂ > 50 mm Hg 	Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) en área para la atención de pacientes COVID-19 Monitorización continua BH, PCR, procalcitonina, hemocultivos en caso de fiebre, pruebas de función hepática, DHL, función renal, tiempos de coagulación, fibrinógeno, ferritina, Dímero D , Péptido natriurético cerebral (BNP)
	Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)	<ul style="list-style-type: none"> Inicio súbito o empeoramiento del cuadro posterior a 10 días de evolución. Rx tórax, TAC: Nuevo(s) infiltrado(s) uni/bilaterales compatibles con afectación aguda del parénquima pulmonar. Imagen en vidrio despulido. Edema pulmonar: en ausencia de otra etiología. Oxigenación (OI = Índice de oxigenación y OSI = Índice de oxigenación usando SpO₂): Ventilación no invasiva o CPAP ≥ 5 cm H ₂ O a través de una máscara facial completa. <ul style="list-style-type: none"> PaO₂ / FiO₂ ≤ 300 mm Hg o SpO₂ / FiO₂ ≤ 264 Ventilación invasiva: <ul style="list-style-type: none"> SDRA leve: 4 ≤ OI < 8 o 5 ≤ OSI < 7.5 SDRA moderado: 8 ≤ OI < 16 o 7.5 ≤ OSI < 12.3 SDRA grave: OI ≥ 16 o OSI < 12.3 	Líquidos IV, oxigenoterapia para mantener SO ₂ >92% Dexametasona 0.15 mg/kg/dosis IV/VO cada 24 h (max: 6 mg día) por un máximo de 20 días. * Evaluar el inicio de tratamiento antimicrobiano empírico Cefotaxíma 150mg/kg/día + Vancomicina 60mg/kg/día *Evaluar el inicio de anticoagulación de acuerdo a recomendaciones actualizadas

*Adaptado del Documento de manejo clínico del paciente pediátrico con infección por SARS-CoV-2. Asociación Española de Pediatría

no requerían oxígeno suplementario. En el caso en el que decidan indicarse deberán vigilarse los efectos adversos asociados como hiperglicemia, sobreinfección bacteriana, alteraciones psiquiátricas y necrosis avascular. En caso de no contar con dexametasona podrá sustituirse por cualquier esteroide tomando en cuenta sus equivalencias, y se prefiere los de acción intermedia (prednisona y metilprednisolona).

Inmunoglobulina humana (no específica vs SARS-CoV-2)

Ha sido utilizada como tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico especialmente en aquellos pacientes con presentación Kawasaki-like que se describirá más adelante.

CUADRO 6.

USO SUGERIDO DE INMUNOMODULACIÓN EN COVID-19 GRAVE

Evidencia de estado de hiperinflamación
<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre sostenida o recurrente • Hepatomegalia, esplenomegalia o linfadenopatía • Niveles elevados de ferritina y/o Proteína C reactiva • Hipofibrinogenemia • Elevación de IL-6 u otras citocinas proinflamatorias
Deterioro progresivo o evidencia o riesgo de falla orgánica
<ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones cardíacas: BNP o troponina elevada, inestabilidad hemodinámica persistente que no responde a apoyo vasopresor, lactato elevado, evidencia de cardiomiopatía por electrocardiograma, arritmias • Alteraciones respiratorias: PaO₂/FiO₂ alterado, aumento de los requerimientos de O₂ rápidamente progresivo • Evidencia de coagulopatía: Dímero D elevado, trombocitopenia, TP o TTP prolongado • Alteración del estado mental • Disminución del aclaramiento de creatinina

Plasma obtenido de pacientes convalecientes

Es obtenido de pacientes recuperados de COVID-19. Esta medida ha sido utilizada en enfermedades como Ébola, MERS, SARS-CoV, H5N1 y H1N1. Se ha propuesto que la transfusión de plasma podría ayudar a la supresión viral y modificar la respuesta inflamatoria sin embargo aún no se ha evaluado la seguridad y efectividad en la población pediátrica. La FDA (Food and Drug Administration) ha determinado con base en los ensayos clínicos aleatorizados, no aleatorizados y estudios observacionales, que la administración de plasma convaleciente cumple con criterios para su uso de emergencia, sin embargo, la evidencia existente no permite recomendar o evitar su uso, ya que los resultados aún no son concluyentes.

Inhibidores de IL-6

La infección por SARS-CoV-2 induce una producción dosis dependiente de IL-6 desde las células epiteliales a nivel de los bronquios.

La interleucina 6 (IL-6) es una citocina proinflamatoria producida por una variedad de tipos de células, incluidos los linfocitos, monocitos y fibroblastos.

Tocilizumab

La inflamación sistémica y falla respiratoria hipóxica asociada a COVID-19 puede estar asociada a un aumento en la liberación de citocinas traducido en los elevados niveles de IL-6 en sangre. El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal

inhibidor del receptor de IL-6; involucrada en la activación de células T, inducción de la secreción de inmunoglobulina, iniciación de la síntesis de proteínas de fase aguda hepática y precursor hematopoyético de la proliferación celular y estimulación de la diferenciación.

La última recomendación de las Guías del Panel de expertos de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) es el uso de tocilizumab (dosis única IV de 8 mg/kg de peso hasta 800 mg) en combinación con dexametasona (6 mg al día y hasta 10 días) en pacientes hospitalizados que presenten deterioro respiratorio progresivo:

- Pacientes recientemente hospitalizados en unidad de cuidado intensivo por menos de 24 h, y que requieren ventilación mecánica invasiva, ventilación mecánica no invasiva u oxígeno en cánula nasal de alto flujo (>0.4 FiO₂/30 L/min o:
- Pacientes en hospitalización, con incremento rápido en las necesidades de oxígeno y con incremento importante en los marcadores de la inflamación (proteína C reactiva ≥ 75 mg/L).

No hay evidencia para su uso en niños.

El panel de expertos no recomienda el uso de Baricitinib en combinación con corticoesteroides por el mayor riesgo de inmunosupresión. Tampoco en combinación con remdesivir. Igualmente no hay evidencia para recomendar el uso de inhibidores de Interleucina-1 (ej., anakinra) o para el uso de Interferon beta para el tratamiento temprano En enfermedad leve o moderada.

Anticoagulación

Se podría considerar individualmente la profilaxis con heparina de bajo peso molecular (enoxaparina) en caso de pacientes con factores de riesgo de trombosis (enfermedad oncológica activa, antecedentes familiares o personales de eventos tromboembólicos, obesidad), en pacientes con disfunción severa de ventrículo izquierdo (FE < 30%) o en pacientes graves con imposibilidad de deambulación, sobretodo en niños mayores de 12 años y adolescentes. Sin embargo, no hay hasta el momento series de casos que evalúen o reporten complicaciones tromboembólicas en niños.

Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico (PIMS, MIS-C)

Durante la pandemia de COVID-19, se ha descrito un conjunto de manifestaciones clínicas de hiperinflamación asociadas a la infección por SARS-CoV-2 y parecidas a la Enfermedad de Kawasaki, lo que se ha denominado como Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico asociado a COVID-19. Tiene un espectro de signos y síntomas de severidad variable que puede evolucionar a datos de choque tóxico y muerte. Uno de los

primeros reportes en Londres describió los casos de 8 pacientes pediátricos con fiebre, síntomas gastrointestinales y datos de choque, 5 de ellos presentaron conjuntivitis y 4 tuvieron exantema sin documentarse síntomas respiratorios en ninguno de ellos. En un estudio realizado por Wittaker, se reportaron 58 casos, en que la media de edad fue de 9 años, 34% fueron mujeres. Todos los casos presentaron con fiebre y síntomas inespecíficos que incluían vómito (45%), dolor abdominal (53%) y diarrea (52%). El exantema estuvo presente en 52%, e inyección conjuntival en 45% de los pacientes. Se ha reportado la presencia de comorbilidad hasta el 45% de pacientes con PIMS, como asma (15%), rinitis alérgica (9%), obesidad (6%) y enfermedad hematológica (6%). La comparación entre PIMS y Kawasaki mostró diferencias en los exámenes de laboratorio además de observarse PIMS en pacientes de mayor edad. La patogénesis de la enfermedad es hasta el momento poco clara, aunque existe una hipótesis acerca de una replicación viral diseminada sustentada por la detección de ARN SARS-CoV-2 y partículas virales en biopsias de tejido. Existe hasta el momento información limitada acerca de los factores de riesgo, patogénesis, curso clínico y tratamiento por lo cual se sugiere que el manejo sea multidisciplinario de especialistas pediátricos que incluyan terapia intensiva, infectología, hematología y reumatología. En el cuadro 7 se anotan los criterios para el diagnóstico.

Diagnóstico por laboratorio de PIMS, MIS-C

Se ha observado que en algunos pacientes se reporta una prueba de detección de SARS-CoV-2 por PCR positiva y la mayoría tiene documentada una exposición previa mediante anticuerpos IgG e IgM positivos; sin embargo en algunos casos no se encuentran antecedentes de exposición, ni de infección previa con lo cual puede concluirse que el cuadro clínico podría traducir un estado postinfeccioso; lo cual deberá considerarse al momento de realizar el diagnóstico con atención a la clínica y signos de alarma. Por lo anterior, el abordaje deberá incluir marcadores de inflamación, pruebas para documentar afectación miocárdica y estado de hipercoagulabilidad como son:

- Proteína C reactiva, procalcitonina, ferritina, IL-6, VSG
- Troponina, pro-BNP
- TTPA, TP, fibrinógeno y Dímero D

Deberán solicitarse también estudios de imagen que incluyan; radiografía de tórax, ecocardiograma, electrocardiograma y ultrasonido abdominal en caso de presentar síntomas abdominales. Asimismo, deberán descartarse otras causas infecciosas mediante toma de hemocultivos, urocultivo, detección de otros virus respiratorios por PCR, cargas virales para virus Epstein Barr, citomegalovirus, adenovirus, parvovirus, enterovirus y VIH.

CUADRO 7. CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO

Organización Mundial de la salud	<p>Niños y adolescentes < 19 años con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre > 3 días de duración más 2 de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - Exantema, conjuntivitis bilateral, alteraciones mucocutáneas (oral, pies y manos) - Hipotensión o choque - Alteraciones gastrointestinales (diarrea vómito o dolor) • Datos de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis, alteraciones coronarias o elevación de Troponina,, pro-péptido natriurético cerebral. • Evidencia de coagulopatía (trombocitopenia, Dímero D elevado) • Elevación de reactantes de fase aguda (Proteína C reactiva, VSG y Procalcitonina) <p><i>*Sin otra causa infecciosa que lo explique</i></p>
Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC-USA)	<p>Menores de 21 años con :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre cuantificada de 38° C o subjetiva de al menos 24 horas de duración • Enfermedad severa con compromiso multisistémico (cardíaco, renal, respiratorio, hematológico, gastrointestinal y neurológico) • Evidencia de inflamación: Proteína C reactiva, VSG, fibrinógeno, Procalcitonina, DHL elevada, IL-6, linfopenia e hipoalbuminemia) <p><i>*Sin otra causa que lo explique</i> <i>*Incluir pacientes con Enfermedad de Kawasaki</i></p>
Royal College of Pediatrics and Child Health (Reino Unido)	<p>Cualquier niño con :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre persistente • Evidencia de afectación multisistémica <p><i>*Sin otra causa infecciosa que lo explique</i> <i>*Incluir pacientes con criterios de Enfermedad de Kawasaki</i></p>

Adaptado de Case definitions of PIMS-TS (or MIS-C) in Pediatric Inflammatory Multisystemic Syndrome: Statement by the Pediatric Section of the European Society for Emergency Medicine and European Academy of Pediatrics

Tratamiento del Síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico (PIMS-TS, MIS-C)

El tratamiento del **síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico** aún no se encuentra estandarizado. De acuerdo a un consenso realizado en el Reino Unido en el que se incluyó lo observado en el ensayo clínico aleatorizado para evaluación de COVID-19 (RECOVERY). Después de establecer el diagnóstico de PIMS y descartarse otras causas se propone como recomendación de expertos, categorizar al

paciente de acuerdo a las manifestaciones clínicas e iniciar tratamiento de acuerdo a las mismas :

- PIMS-TS con manifestaciones de Enfermedad tipo Kawasaki (completa o incompleta):
 - Primera línea: Inmunoglobulina humana 2 gramos/kg (en una sola dosis o dividida)
 - Segunda línea: Inmunoglobulina humana + Metilprednisolona 10-30 mg/kg/día
 - Tercera línea: Terapia biológica: Tocilizumab * considerar inclusión en ensayo clínico
- Iniciar tratamiento antiagregante de acuerdo a guías para Enfermedad de Kawasaki y continuarlo durante 6 semanas
- PIMS-TS con manifestaciones inespecíficas: Individualizar, decidir vigilancia o inicio de tratamiento de acuerdo a criterios de gravedad:
 - Primera línea: Inmunoglobulina humana 2 g/kg (en una sola dosis o dividida)
 - Segunda línea: segunda dosis de Inmunoglobulina humana
 - Metilprednisolona 10 mg/kg/día

Medidas generales para la prevención de COVID-19

De acuerdo a los mecanismos de transmisión es de suma importancia conocer las medidas de prevención recomendadas en la actualidad por expertos y es prioritario eliminar las prácticas sin sustento científico.

Las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud están enfocadas en la prevención de la transmisión por gotas y contacto, y la transmisión aérea cuando se generan aerosoles. De esta forma, se recomienda reforzar la importancia del uso racional y apropiado de todo el equipo de protección personal (EPP) de los trabajadores de la salud que están en contacto con pacientes con COVID-19.

Medidas de protección en el medio hospitalario

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

- La higiene de manos en los cinco momentos: antes de tener contacto con el paciente, antes de realizar una tarea aséptica, después del contacto con sangre y líquidos corporales, después del contacto con el paciente y después del contacto con el entorno del paciente.
- El material debe ser de un solo uso; cuando no es material desechable y necesita ser compartido entre pacientes, limpiarlo y desinfectarlo.
- Los niños y acompañantes que puedan ser considerados como casos sospechosos de COVID-19 deberán atenderse en un área específica, separados de los demás pacientes.

- A su llegada, el menor y su familiar deberán aplicarse alcohol gel y si es posible, lavarse las manos con agua y jabón. El menor solo deberá ser acompañado por un familiar.
- Si el menor lo tolera, se deberá colocar mascarilla quirúrgica su llegada al triage. El familiar también deberá colocarse mascarilla.
- En el caso de niños que no toleren la colocación de una mascarilla se deben mantener alejados, al menos, dos metros del resto de pacientes.
- Se evitará que el paciente y su familiar transiten por distintas áreas del hospital confinándose al área designada para su atención. Si el traslado fuera imprescindible, el paciente siempre deberá utilizar mascarilla. El personal que lo traslade llevará una mascarilla y guantes.
- Mantener idealmente 2 metros (1 metro mínimo) de separación con otros pacientes en todo momento, aun cuando tengan el mismo diagnóstico.
- El personal de salud que atenderá al paciente será el mínimo indispensable.
- El EPP completo consiste en bata impermeable desechable no estéril, guantes, respirador N95, protección ocular con lentes protectores o careta facial, y doble guante.
- El EPP completo se utilizará por todo el personal de salud cuando tenga contacto directo con el paciente, se ubique a una distancia a menos de un metro, cuando vaya a realizar procedimientos que generen aerosoles, y cuando se requieran tomar muestras respiratorias para el diagnóstico.
- El personal de higiene y limpieza deberá utilizar el EPP completo, pero sus guantes serán de uso rudo, y utilizará protección ocular cuando exista riesgo de salpicaduras de material biológico o químico (por ej. durante el lavado de los frascos de aspiración).
- El paciente se hospitalizará en el área designada para pacientes con COVID-19, una alternativa es un cuarto individual que deberá contar con baño y la puerta se mantendrá cerrada.
- El familiar acompañante de un caso confirmado (que se considera un contacto cercano), deberá utilizar mascarilla facial todo el tiempo y, se colocará bata y guantes, si va a tener contacto directo con el paciente o sus secreciones.

Medidas de protección en la comunidad

- Mantener al menos 1 metro de distancia entre persona y persona. Mantener distancia aún mayor al encontrarse en espacios cerrados.
- Uso de mascarilla facial que cubra nariz, boca y mentón como conducta habitual en la interacción con otras personas procurando lavarse las manos antes de colocarla y al retirarla. No utilizar mascarillas con válvula, ya que al aire exhalado no es filtrado y representa un riesgo para las demás personas.

- Evitar las 3 “C”: espacios cerrados, congestionados o contactos cercanos. Mantener ventilados los espacios
- Aseo frecuente de manos
- Cubrirse la boca y nariz con el codo flexionado al toser o estornudar
- Evitar tocar ojos, nariz y boca
- Limpiar y desinfectar superficies particularmente las que se tocan con regularidad (picaportes, grifos, pantallas de teléfonos)

Recomendaciones sobre del uso de mascarillas en niños

De acuerdo a la OMS, el uso de mascarillas:

- Será para mayores de 5 años, explicado por la adquisición de hitos del desarrollo, que permitan el uso correcto de las mismas con la mínima ayuda requerida por un adulto y mínima manipulación de la mascarilla por parte del niño.
- Los niños con problemas cognitivos o respiratorios no deben usarla
- En niños de 6 a 11 años deberá evaluarse la capacidad del niño para la colocación correcta de la mascarilla y la capacidad de supervisión de un adulto
- Los niños mayores de 12 años deberán seguir las recomendaciones para adultos
- Como consideraciones especiales en niños con retraso en el neurodesarrollo, problemas auditivos o dificultad en el aprendizaje, en los que el uso de mascarillas podría condicionar mayor dificultad en el aprendizaje se debe evaluar el riesgo y deberán ofrecerse alternativas como caretas o mascarillas transparentes.

Vacunación

Actualmente se cuenta ya con vacunas aprobadas por ensayos clínicos que han demostrado una eficacia que varía entre 70-90% para el desarrollo de la enfermedad leve y del 100% para enfermedad grave, hospitalización y muerte por COVID-19. Hasta el momento no ha sido aprobada mediante ensayos clínicos controlados aleatorizados alguna vacuna en población pediátrica aunque ya han iniciado algunos estudios en los que se ha demostrado en reportes preliminares una eficacia del 100% en un grupo de adolescentes mayores a 12 años (Vacuna NBT162b2, Pfizer BioNTech). Los ensayos continúan a la fecha y se realizarán en el resto de la población pediátrica; por lo anterior, al contar con la información necesaria se harán las recomendaciones pertinentes sobre su aplicación en esta población.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aragón-Nogales R, Vargas-Almanza I, Miranda-Novales MG. COVID-19 por SARS-CoV-2: la nueva emergencia de salud. *Rev Mex Pediatr* 2019; 86(6): 213-218
2. Bin Arif T. 501.V2 and B.1.1.7 variants of COVID-19: a new time-bomb in the making? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2021;11:1-4. doi: 10.1017/ice.2020.1434. Epub ahead of print.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Appendices. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/php/contact-tracing/contact-tracing-plan/appendix.html#contact> (fecha de acceso 21 de febrero 2021)
4. Centers for Disease Control and Prevention(CDC) COVID19: Underlying Medical Conditions . Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html> (fecha de acceso: 31 de marzo de 2021)
5. 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. Epub 2020 Feb 12. Erratum in: *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038. Erratum in: *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038.
6. COVID-19 Treatment Guidelines. NIH. Disponible en: <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>
7. Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses *Nat Rev Microbiol* 2019;17(3):181-192.
8. Czock D, Keller F, Rasche FM, Häussler U. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. *Clin Pharmacokinet* 2005;44(1):61-98.
9. Documento de manejo clínico del paciente pediátrico con infección por SARS-CoV-2. Asociación Española de Pediatría. Noviembre, 2020 Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/b26-11-_aep-seip-secip-seup_documento_de_manejo_clinico_del_paciente_pediatico.pdf (fecha de acceso: 30 de marzo de 2021)
10. Dulek DE, Fuhlbrigge RC, Tribble AC, Connelly JA, Loi MM, El Chebib H, et al. Multidisciplinary Guidance Regarding the Use of Immunomodulatory Therapies for Acute COVID-19 in Pediatric Patients. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2020:piaa098.
11. Johansson MA, Quandelacy TM, Kada S, Prasad PV, Steele M, Brooks JT, Slayton RB, Biggerstaff M, Butler JC. SARS-CoV-2 Transmission From People Without COVID-19 Symptoms. *JAMA Netw Open*. 2021 ;4(1):e2035057
12. Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, Bansal PB, Kowalsky S, Trachtman R, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection (MIS-C): A Multi-institutional Study from New York City. *J Pediatr* 2020;224:24-29.
13. Kevadiya, B.D., Machhi, J., Herskovitz, J. Oleynikov M.D, Blomberg, WR *et al*. Diagnostics for SARS-CoV-2 infections. *Nat. Mater*.(2021). <https://doi.org/10.1038/s41563-020-00906-z>
14. Kimberlin DW, Stagno S. Can SARS-CoV-2 Infection Be Acquired In Utero?: More Definitive Evidence Is Needed. *JAMA* 2020;323(18):1788-1789.
15. Lineamiento estandarizado para la vigilancia epidemiológica y por laboratorio de la enfermedad respiratoria viral. Diciembre de 2020. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/600811/Lineamiento_VE_y_Lab_Enf_Viral_Dic-2020_141220.pdf (fecha de acceso 29 de marzo del 2021)

16. Lineamientos para la prevención, detección y atención de COVID-19 en niñas, niños y adolescentes (NNA) https://coronavirus.gob.mx/wpcontent/uploads/2020/05/Lineamientos_prevencion_deteccion_atencion_COVID_NNA-1.pdf
17. Loi M, Branchford B, Kim J, Self C, Nuss R. COVID-19 anticoagulation recommendations in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(9):e28485.
18. Montaña-Luna VE, Pacheco-Rosas DO, Vázquez-Rosales J, Labra-Zamora MG, Fuentes-Pacheco Y, Sámano-Aviña M, Miranda-Novales MG. Manejo clínico de casos pediátricos de COVID-19. Disponible en: http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/view/3702/3736
19. Nijman RG, De Guchteneere A, Koletzko B, Ross Russell R, Copley S, Titomanlio L, et al. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Statement by the Pediatric Section of the European Society for Emergency Medicine and European Academy of Pediatrics. *Front Pediatr* 2020;8:490.
20. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, Emberson JR, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383(21):2030-2040.
21. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA* 2020;323(22):2249-2251
22. Shao Z, Feng Y, Zhong L, Xie Q, Lei M, Liu Z, Wang C, Ji J, Liu H, Gu Z, Hu Z, Su L, Wu M, Liu Z. Clinical efficacy of intravenous immunoglobulin therapy in critical ill patients with COVID-19: a multicenter retrospective cohort study. *Clin Transl Immunology* 2020;9(10):e1192.
23. Soma VL, Shust GF, Ratner AJ. Multisystem inflammatory syndrome in children. *Curr Opin Pediatr* 2021;33(1):152-158.
24. Sullivan M, Bouffet E, Rodriguez-Galindo C, Luna-Fineman S, Khan MS, Kearns P, et al. The COVID-19 pandemic: A rapid global response for children with cancer from SIOP, COG, SIOP-E, SIOP-PODC, IPSO, PROS, CCI, and St Jude Global. *Pediatr Blood Cancer* 2020; 67(7):e28409.
25. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):363-374.
26. Wang X, Guo X, Xin Q, Pan Y, Hu Y, Li J, et al. Neutralizing Antibodies Responses to SARS-CoV-2 in COVID-19 Inpatients and Convalescent Patients. *Clin Infect Dis* 2020:ciaa721. doi: 10.1093/cid/ciaa721. Epub ahead of print.
27. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, 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.
28. Williams PCM, Howard-Jones AR, Hsu P, Palasanthiran P, Gray PE, McMullan BJ, et al. SARS-CoV-2 in children: spectrum of disease, transmission and immunopathological underpinnings. *Pathology* 2020; 52(7):801-808.
29. World Health Organization: Advice on the use of masks in the context of COVID-19. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332293/WHO-2019-nCov-IPC_Masks-2020.4-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y (fecha de acceso 31 de marzo del 2021)
30. World Health Organization. COVID-19 Clinical management. Living guidance. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1> (fecha de acceso 3 de marzo de 2021)
31. World Health Organization. Transmission of SARS-CoV-2_ implications for infection prevention precautions: <https://www.who.int/publications/i/item/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>. (fecha de acceso: 31 de marzo del 2021)

Dra. Victoria Eugenia Montaña Luna. Pediatra Infectóloga. Egresada del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Adscrita al Servicio de Infectología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Profesor ayudante del curso de Infectología Pediátrica.

Dr. José Guillermo Vázquez Rosales. Pediatra Infectólogo. Egresado del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI. Maestría en Ciencias Médicas UNAM/IMSS. SNI, Nivel I, Conacyt. Jefe del Servicio de Infectología Pediátrica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Profesor titular del curso de Infectología Pediátrica.

Dra. María Guadalupe Miranda Novales. Pediatra Infectóloga. Egresada del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI. Profesor adjunto del curso de Infectología Pediátrica. Tutor del Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud. Investigador Titular adscrita a la Unidad de Investigación en Análisis y Síntesis de la Evidencia, CMN Siglo XXI, IMSS. SNI Nivel II.