

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

Extracto del Documento de Manejo Clínico del Ministerio de Sanidad

Actualización: 29 de marzo de 2020

### **Redactores pertenecientes a la Asociación Española de Pediatría (AEP):**

**Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP).** Cristina Calvo Rey, Milagros García-López Hortelano, José Tomás Ramos, Fernando Baquero, Marisa Navarro, Carlos Rodrigo, Olaf Neth, Victoria Fumadó, David Aguilera Alonso, Cristina Epalza, Cinta Moraleda, Luis Escosa, Ana Méndez, Talía Sainz, Teresa del Rosal, M<sup>a</sup> José Mellado.

**Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (SEUP).** Javier Benito, María de Ceano-Vivas, Mercedes de la Torre, Borja Gómez, Susanna Hernández, Itziar Iturralde, Esther Lera, Sandra Moya, Jorge V. Sotoca; en representación del Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la SEUP.

**Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos (SECIP).** Juan Carlos de Carlos Vicente, José Luis Vázquez Martínez, María Slocker Barrio, Amaya Bustinza Arriortua, Iolanda Jordán García, Juan José Menéndez Suso, Javier Pilar Orive.

**Otros colaboradores:** Esmeralda Nuñez, María Isabel Barrio, Antonio Pérez, Javier Pérez-Lescure, Laura Espinosa.

### **Asesoría técnica de:**

**Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH).** Cecilia Martínez Fernández-Llamazares, María Goretti López Ramos.

**Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC).** Lourdes Cabrera García, Alberto Borobia.

### ÚLTIMAS MODIFICACIONES

Fecha	Procedencia	Descripción de la modificación
29/03/2020	Acuerdo con SEFH, SEFC, SEIP, Ministerio de Sanidad. Acuerdo con SEUP  OMS	<ul style="list-style-type: none"><li>- Se incluye dosis de carga de hidroxycloquina.</li><li>- Se matizan indicaciones Rx y analítica en urgencias.</li><li>- Se recomienda seguimiento ambulatorio de casos leves.</li></ul>
27/03/2020	Acuerdo con el Ministerio de Sanidad.	<ul style="list-style-type: none"><li>- Se modifica la duración del tratamiento con hidroxycloquina.</li><li>- Se modifica el número de dosis de tocilizumab.</li><li>- Se elimina la indicación de interferón.</li></ul>
24/03/2020	Propuestas por SEUP y SEIP.	<ul style="list-style-type: none"><li>- Revisión de criterios de extracción de PCR SARS-CoV-2.</li><li>- Revisión de criterios de ingreso.</li></ul>

## CONTENIDO

1. Justificación.....	2
2. Definiciones y criterios .....	3
3. Medidas de prevención y control de la infección .....	3
4. Manejo clínico en pediatría y cuidados intensivos pediátricos.....	3
4.1. Valoración inicial y consideraciones al ingreso hospitalario .....	3
4.2. Criterios de ingreso en planta de hospitalización.....	4
4.3. Criterios de valoración por UCIP:.....	4
4.4. Actuaciones en función de la gravedad.....	5
4.4.1. Infección no complicada.....	5
4.4.2 Infección leve de vías respiratorias bajas .....	7
4.4.3. Infección grave de vías respiratorias bajas.....	8
4.5. Manejo en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.....	9
4.6. Seguimiento y monitorización de la respuesta clínica .....	11
5. tratamiento farmacológico .....	11
5.1. Tratamiento antiviral .....	13
5.1.1. Lopinavir/ritonavir (Kaletra®).....	13
5.1.2. Hidroxicloroquina .....	14
5.1.3. Remdesivir .....	14
5.1.4. Interferon $\beta$ 1b subcutáneo .....	15
5.2. Antiinflamatorios .....	15
5.2.1. Tocilizumab .....	15
5.3. Corticoides sistémicos .....	15
5.4. Inmunoglobulinas intravenosas.....	16
6. Bibliografía.....	16

## 1. JUSTIFICACIÓN

Las indicaciones de un protocolo de actuación deben interpretarse de forma individualizada para cada paciente y debe prevalecer el juicio clínico.

**Estas recomendaciones pueden variar según evolucione nuestro conocimiento acerca de la enfermedad y la situación epidemiológica en España y por tanto pueden ser actualizadas.** En estas recomendaciones de manejo clínico no se recoge el manejo de los contactos.

De forma general y en el momento epidemiológico actual, se recomienda que los casos probables y confirmados de COVID-19 sean ingresados y manejados en el ámbito hospitalario, de acuerdo al Procedimiento de actuación frente a casos de COVID-19. No obstante, ante casos leves, el manejo domiciliario se está convirtiendo en la opción preferente. El presente documento técnico tiene la finalidad de guiar el manejo de los pacientes que sean casos en investigación, probables o confirmados de COVID-19 con un doble objetivo: lograr el mejor tratamiento del paciente que contribuya a su buena evolución clínica; y garantizar los niveles



adecuados de prevención y control de la infección para la protección de los trabajadores sanitarios y de la población en su conjunto.

## 2. DEFINICIONES Y CRITERIOS

La definición de caso puede ser modificada por lo que se recomienda siempre revisar la última versión disponible en la web del Ministerio de Sanidad:

<https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/>

## 3. MEDIDAS DE PREVENCIÓN Y CONTROL DE LA INFECCIÓN

Se recomienda consultar los documentos del Ministerio de Sanidad que detallan la actuación en cada caso, así como las recomendaciones del Servicio de Prevención de Riesgos Laborales en los diferentes centros.

## 4. MANEJO CLÍNICO EN PEDIATRÍA Y CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS

### 4.1. Valoración inicial y consideraciones al ingreso hospitalario

- Los casos pediátricos son, hasta la fecha, escasos. En base a la información disponible, parece que los niños y niñas son diagnosticados de COVID-19 con menor frecuencia y con sintomatología más leve.
- El cuadro clínico varía desde un cuadro leve y de vías respiratorias altas con uno o más de los siguientes síntomas: disnea, tos o dolor de garganta y/o fiebre hasta un cuadro de neumonía grave con sepsis (tabla 1).
- Se recomienda realizar pruebas para la detección del SARS-CoV-2 en los siguientes casos:
  - Pacientes con factores de riesgo de mala evolución (tabla 2)
  - Pacientes con fiebre o clínica respiratoria que precisen ingreso hospitalario por criterio clínico
  - Pacientes con evidencia radiológica de neumonía, aunque se plantee el manejo ambulatorio
  - Neonatos con fiebre
- No se han descrito alteraciones analíticas y radiográficas específicas en población infantil afectada por COVID-19. En relación con otras enfermedades virales causantes de infecciones respiratorias agudas, las alteraciones que se han descrito más frecuentemente se describen en la tabla 3.
- En el momento actual la OMS recomienda la atención domiciliaria de todos los pacientes con infección no complicada. Hay que asegurarse de que las condiciones familiares lo permiten, proporcionar instrucciones claras por escrito de los cuidados y sobre la actuación en caso de empeoramiento (Importante coordinación Salud Pública – Atención Primaria).
- Se debe contemplar la posibilidad de que el familiar u otro acompañante autorizado por los padres o tutor legal del menor ingrese junto a él, aunque no tenga criterios para el ingreso. Sería recomendable una sola persona, siempre la misma, que debería en todo momento cumplir las medidas de aislamiento recomendadas. Si alguno de los familiares o acompañantes padece la infección podrá valorarse su ingreso junto al menor.

#### 4.2. Criterios de ingreso en planta de hospitalización

- Edad menor de 1 mes con fiebre (descartar otras posibles causas).
- Edad 1- 3 meses: se valorará según criterios clínicos. La fiebre sin foco se evaluará como habitualmente en este grupo de edad. Valorar cuidadosamente a los menores de 1 año. La mayor gravedad descrita está en este grupo de edad.
- Cualquier factor de riesgo de la tabla 2 (comentar con su especialista y con infecciosas). Se valorará de forma individualizada la posibilidad de manejo ambulatorio en aquellos pacientes que cumplan criterios de infección no complicada (tabla 1).
- Hipoxemia ( $\text{satO}_2 < 92\%$ ) o dificultad respiratoria moderada/grave que no mejora tras tratamiento broncodilatador.
- Valorar ingreso en neumonías de aspecto viral, sobre todo bilaterales y con fiebre persistente, especialmente con linfopenia, a pesar de buen estado general.
- Mal estado general, letargia.
- Rechazo de la alimentación.
- Episodios de apnea.

Se recomienda realización de analítica sanguínea (hemograma, coagulación, gasometría venosa, bioquímica con LDH, PCR y PCT) y radiografía de tórax (idealmente, portátil) en aquellos pacientes que precisen ingreso. Considerar la utilidad de la ecografía torácica si está disponible y hay personal entrenado.

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

#### 4.3. Criterios de valoración por UCIP:

- Polipnea/dificultad respiratoria grave mantenida a pesar de optimizar tratamiento.
- $\text{SatO}_2 < 92\%$  con  $\text{FiO}_2 \geq 0,5$  (con mascarilla con reservorio).
- Acidosis respiratoria aguda (hipercapnia  $>55$  mmHg y/o  $\text{pH} < 7,30$ ). La hipercapnia es rara. Es más frecuente la hipoxemia.
- Apneas recurrentes
- Aspecto séptico, signos de shock, fallo multiorgánico
- Alteración del nivel de conciencia y/o Sospecha de fallo de centro respiratorio (hipoventilación central)

En pacientes graves se recomienda realizar, además, CPK, troponinas y BNP, fibrinógeno, dímero D, ferritina y otros datos de HLH (linfocitosis hemofagocítica) Se valorará punción lumbar si clínica neurológica. Otras pruebas complementarias se valorarán según el caso.

#### 4.4. Actuaciones en función de la gravedad

##### 4.4.1. Infección no complicada

- Observar las medidas generales de protección. Colocar si es posible al paciente y sus familiares mascarilla quirúrgica. Mantener idealmente 2 metros (mínimo 1 metro de separación con otros pacientes en todo momento).
- El personal que atiende al paciente debe seguir las medidas preventivas recomendadas en todo momento.
- Antitérmicos. En el momento actual no existe evidencia para recomendar el uso del paracetamol frente al ibuprofeno como antitérmico, aunque es un aspecto que está en evaluación por el Comité de Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia de la Unión Europea.
- Si el paciente presenta fiebre se recomienda realizar Rx tórax y valorar realizar analítica sanguínea (hemograma, proteína C reactiva, procalcitonina, hemocultivo, transaminasas, iones y coagulación) fundamentalmente si la Rx es patológica.

***Ante la situación epidemiológica actual, si las condiciones familiares lo permiten, se recomienda su atención domiciliaria con instrucciones claras sobre la actuación en caso de empeoramiento. (Importante coordinación Salud Pública – Atención Primaria)***

**Tabla 1. Síndromes clínicos asociados con la infección respiratoria por 2019-nCoV**

<b>Infección no complicada</b>	Los pacientes con infección viral no complicada del tracto respiratorio superior pueden presentar síntomas inespecíficos, como fiebre, tos, dolor de garganta, congestión nasal, malestar general, dolor de cabeza, dolor muscular o malestar general. No existen signos de deshidratación, sepsis o dificultad respiratoria.
<b>Infección leve de vías bajas<sup>1</sup></b>	Tos, dificultad respiratoria + polipnea (en respiraciones / min): <2 meses, ≥60; 2–11 meses, ≥50; 1–5 años, ≥40 y sin signos de neumonía severa. Saturación ambiental >92%. Pueden o no tener fiebre.
<b>Infección grave de vías bajas<sup>2</sup></b>	Tos o dificultad respiratoria y al menos uno de los siguientes: cianosis central o SatO <sub>2</sub> <92% (<90% en prematuros); dificultad respiratoria severa (por ejemplo, quejido, retracción torácica muy severa); incapacidad o dificultad para alimentación, letargo o pérdida de conocimiento o convulsiones. Pueden presentarse otros signos como: retracciones torácicas, polipnea (en respiraciones / min): ≥70 en menores de 1 año; ≥50 en mayores de 1 año. Gasometría arterial: PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg, PaCO <sub>2</sub> > 50 mmHg. El diagnóstico es clínico; las imágenes de tórax pueden excluir complicaciones (atelectasias, infiltrados, derrame).
<b>Otras manifestaciones asociadas a cuadros graves</b>	Trastornos de la coagulación (tiempo prolongado de protrombina y elevación de dímero-D), daño miocárdico (aumento de enzimas miocárdicas, cambios de ST-T en el electrocardiograma, cardiomegalia e insuficiencia cardíaca), disfunción gastrointestinal, elevación de enzimas hepática y rhabdmiolisis.

<b>Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)</b>	<p><b>Inicio:</b> nuevo o empeoramiento del cuadro en los 10 días previos.</p> <p><b>Rx tórax, TC o ECO:</b> infiltrados bilaterales, atelectasia lobular o pulmonar, o consolidaciones.</p> <p><b>Edema pulmonar:</b> ausencia de otra etiología como fallo cardiaco o sobrecarga de volumen.</p> <p><b>Oxigenación</b> (OI = Índice de oxigenación y OSI = Índice de oxigenación usando SpO<sub>2</sub>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• VNI bilevel o CPAP <math>\geq 5</math> cmH<sub>2</sub>O a través de una máscara facial completa: PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> <math>\leq 300</math> mmHg o SpO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> <math>\leq 264</math></li> <li>• SDRA leve (ventilación invasiva): <math>4 \leq OI &lt; 8</math> o <math>5 \leq OSI &lt; 7.5</math></li> <li>• SDRA moderado (ventilación invasiva): <math>8 \leq OI &lt; 16</math> o <math>7.5 \leq OSI &lt; 12.3</math></li> <li>• SDRA grave (ventilación invasiva): <math>OI \geq 16</math> u <math>OSI \geq 12.3</math></li> </ul>
<b>Sepsis<sup>3</sup></b>	<p>Infección sospechada o comprobada y <math>\geq 2</math> criterios de SIRS, de los cuales uno debe ser temperatura anormal o recuento leucocitario anormal.</p>
<b>Shock séptico<sup>4</sup></b>	<p>Cualquier hipotensión (PAS &lt; percentil 5 o &gt; 2 DE por debajo de lo normal para la edad) o 2-3 de los siguientes: estado mental alterado; taquicardia o bradicardia (FC &lt;90 lpm o &gt; 160 lpm en lactantes y FC &lt;70 lpm o &gt; 150 lpm en niños); relleno capilar lento (&gt; 2 segundos) o vasodilatación caliente con pulsos conservados; taquipnea; piel moteada o erupción petequiral o purpúrica; lactato aumentado, oliguria, hipertermia o hipotermia.</p>

<sup>1</sup>Equivalente a neumonía leve de la OMS. <sup>2</sup>Equivalente a neumonía grave de la OMS. SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. VNI: ventilación no invasiva, PAS: presión arterial sistólica, DE: desviación estándar. FC: frecuencia cardiaca. <sup>3</sup>Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:2-8. <sup>4</sup>Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, et al. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Crit Care Med* 2017; 45:1061-93.

**Tabla 2. Grupos de riesgo de mala evolución**

<b>Inmunodeprimidos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-<b>Inmunodeficiencias</b> primarias (1).</li> <li>-<b>Trasplante</b> órgano sólido y trasplante progenitores hematopoyéticos.</li> <li>-Tratamiento con <b>quimioterapia, inmunosupresores o fármacos biológicos.</b></li> <li>-<b>VIH</b> mal controlado (CV detectable, disminución CD4 o inversión cociente CD4/CD8).</li> </ul>
<b>Cardiopatías</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Con <b>repercusión hemodinámica.</b></li> <li>-Precisan tratamiento médico.</li> <li>-<b>Hipertensión pulmonar.</b></li> <li>-En lista de espera de trasplante.</li> <li>-<b>Postoperatorio reciente</b> de cirugía o cateterismo.</li> </ul>
<b>Patología respiratoria crónica (neumopatías crónicas)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-<b>Fibrosis quística.</b></li> <li>-<b>Displasia broncopulmonar.</b></li> <li>-<b>Asma grave.</b></li> </ul>

	-Portadores de <b>traqueostomía, oxigenoterapia o VM domiciliaria.</b>
<b>Otros</b>	- <b>Diálisis.</b> - <b>Drepanocitosis.</b> - <b>DM tipo 1</b> con mal control metabólico. -Malnutrición severa, intestino corto, epidermolisis bullosa, encefalopatías graves, miopatías, errores congénitos del metabolismo...

(1) Excluido déficit de IgA.

**Tabla 3: Alteraciones clínicas, analíticas y radiológicas posibles en la infección por SARS-CoV2 en niños**

	<b>Leves</b>	<b>Graves</b>
<b>Cuadro clínico</b>	Fiebre (no siempre presente), tos, congestión nasal, rinorrea, expectoración, diarrea, cefalea.	Una semana después malestar, irritabilidad, rechazo de alimentación, hipoactividad. En algunos casos progresión rápida (1-3 días) fallo respiratorio no reversible con oxígeno, shock séptico, acidosis metabólica, coagulopatía y sangrados.
<b>Hemograma</b>	Leucocitos normales o leucopenia y linfopenia leves.	Linfopenia progresiva
<b>Proteína C Reactiva</b>	Normal	Normal o elevada (sospechar sobreinfección bacteriana)
<b>Procalcitonina</b>	Normal	PCT > 0.5 ng/mL (descartar sobreinfección bacteriana).
<b>Bioquímica</b>	Normal	Elevación de transaminasas, encimas musculares, mioglobina, dímero D
<b>Rx tórax</b>	Normal o infiltrados periféricos intersticiales	Opacidades bilaterales en vidrio esmerilado y consolidaciones pulmonares múltiples. Derrame pleural infrecuente
<b>TAC tórax</b>	Las imágenes en vidrio esmerilado y los infiltrados son más evidentes en el TC que en la Rx.	Pueden aparecer múltiples consolidaciones lobares.

Incubación 2-14 días (mediana 3-7 días). Recuperación en 1-2 semanas. No fallecimientos hasta la fecha.

#### 4.4.2 Infección leve de vías respiratorias bajas

- Monitorización no invasiva de constantes incluyendo SaO<sub>2</sub> con pulsioximetría.
- Realización de analítica sanguínea (hemograma, PCR, PCT, hemocultivo, bioquímica con transaminasas, función renal, iones, coagulación, dímero D y gasometría) y canalización de vía periférica. Radiografía de tórax.

- Se recomienda la administración de broncodilatadores si se precisara en cartucho presurizado asociado a cámara espaciadora para evitar la generación de aerosoles, siempre y cuando se demuestre su utilidad con una prueba terapéutica inicial. En caso de emplear broncodilatadores nebulizados, si hubiera disponibilidad se recomienda una habitación con presión negativa. De no estar disponible este tipo de sala se le atenderá en una habitación o box de uso individual con baño, con ventilación natural o climatización independiente. La puerta de la habitación deberá permanecer siempre cerrada.
- Analgésicos habituales (paracetamol o ibuprofeno).

#### 4.4.3. Infección grave de vías respiratorias bajas

Además de las recomendaciones anteriores respecto a monitorización y pruebas complementarias:

- Manejo conservador de fluidos, dado que el manejo agresivo puede empeorar la oxigenación (sueroterapia habitual a 2/3 de necesidades basales). No se recomienda emplear sueros hipotónicos (ni almidones o gelatinas en caso de resucitación). En caso de resucitación se recomienda emplear cristaloideos (balanceados o suero fisiológico 0.9%), se desaconseja el uso de almidones o gelatinas.
- Oxigenoterapia para mantener SaO<sub>2</sub> >92%.
- Evitar y/o limitar en la medida de lo posible los procedimientos generadores de aerosoles (tabla 3).
- No está indicada la administración sistemática de antibióticos. Se valorará en función de la gravedad del cuadro clínico y de la sospecha de sobreinfección bacteriana.
- Si hay sospecha de sobreinfección bacteriana (leucocitosis y elevación de PCR o PCT) iniciar antibioterapia con amoxicilina-clavulánico iv. Se debe recoger estudio microbiológico siempre que sea posible antes del inicio y no olvidar suspender o desescalar según los resultados.
- Si hay sospecha de sepsis y shock séptico se empleará antibioterapia intravenosa empírica según la clínica, edad y características del paciente, siendo en este caso fundamental que se administre en la primera hora o cuanto antes sea posible. Se valorará la situación previa del paciente (paciente sano o con comorbilidades, ventilación mecánica, etc.), ajustándose a las características de cada caso. Antes de comenzar el tratamiento antibiótico, se debe recoger estudio microbiológico siempre que sea posible y posteriormente optimizar el uso antibiótico según los resultados, sin excederse en coberturas innecesarias.
- Se debe valorar el ingreso en UCIP si el paciente tiene una infección de vías bajas con criterios de gravedad, o con manifestaciones extrapulmonares asociadas a cuadros graves (tabla 1) y/o presenta un deterioro progresivo. Si el paciente presenta sepsis, shock séptico, fallo multiorgánico o SDRA, o requiere medidas de soporte, como ventilación asistida, el paciente debe ingresar en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP). Las UCIP que atiendan a estos pacientes deben cumplir con los

requisitos exigidos, y deben ser las designadas para atenderlos según establezcan los protocolos regionales o nacionales.

#### 4.5. Manejo en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos

- Además del riesgo ya conocido de transmisión del virus en entornos de UCI con pacientes más graves y con procedimientos invasivos y generadores de aerosoles (Tabla 4), el paciente pediátrico ingresado en UCIP presenta un riesgo añadido por su comportamiento imprevisible y por la falta cumplimiento de las medidas de higiene respiratoria como corresponde a su edad. Además, podrá estar acompañado por su padre, madre o cuidador, conviviente y contacto estrecho que puede incrementar a su vez el riesgo de contaminación dentro de la estancia. Por ello, y realizando procedimientos generadores de aerosoles (tabla 3), se puede valorar aumentar las medidas de protección, evitado tener zonas expuestas a la contaminación, e incluir en las medidas de protección el uso de un mono integral o bata impermeable de manga larga con capucha y calzas para cubrir el calzado. En situaciones de alto riesgo de contaminación como la intubación se recomienda además el uso de doble guante. En esta situación se deber seguir de forma estricta las normas de colocación y retirada de los EPI establecidas, de forma supervisada y habiendo recibido formación y entrenamiento sobre estos procedimientos.
- En nuestros conocimientos actuales el tratamiento de soporte en UCIP en pacientes graves que presenten SDRA, sepsis o disfunción orgánica de causa vírica, con o sin sobreinfección bacteriana, no difieren de forma significativa de los recomendados internacionalmente por las guías de práctica para estos procesos.
- Los corticoides en principio no están indicados de forma rutinaria (ver apartado 7 de tratamiento). Se han utilizado inmunoglobulinas inespecíficas intravenosas en casos graves, aunque sin una evidencia clara de su utilidad a dosis de 1gr/kg/día durante 2 días o 400 mg/kg/día durante 5 días.
- Si requiere soporte respiratorio, la ventilación no invasiva (VNI) tienen un mayor riesgo de contaminación por generación de aerosoles. Se debe valorar en caso de deterioro respiratorio la ventilación mecánica invasiva precoz, con las estrategias recomendadas en SDRA en pediatría (PALICC) de ventilación protectora (volúmenes tidal bajos (4-8 ml/kg), PEEP óptima, presión meseta  $\leq 28-32$  cm H<sub>2</sub>O, driving pressure < 15 cm H<sub>2</sub>O, hipercapnia permisiva, etc.), uso de decúbito prono, sedación profunda y en caso necesario, bloqueo neuromuscular.
- Se debe realizar un manejo adecuado de líquidos evitando la sobrecarga hídrica y los balances muy positivos, que se han asociado a una peor evolución respiratoria y a una mayor morbimortalidad.
- En caso de sepsis, en la fase de resucitación inicial se recomienda realizar una expansión de volumen cuidadosa con cristaloides isotónicos (en bolos de 10-20 ml/kg) guiada por la respuesta, y vigilando los signos de sobrecarga de volumen. La respuesta se valorará según marcadores clínicos (como tensión arterial, frecuencia cardiaca, perfusión periférica, diuresis o el estado neurológico), analíticos (como la evolución del lactato

sérico o la SvO<sub>2</sub>) y de monitorización avanzada si es necesaria (como el gasto cardiaco). El uso de la ecografía a pie de cama puede ser una herramienta muy útil en el manejo de estos pacientes. No se recomienda el uso de cristaloides hipotónicos, almidones, dextranos ni gelatinas. Además de la expansión de volumen puede necesitar soporte con drogas vasoactivas conforme a las guías y recomendaciones internacionales pediátricas actuales, en las que adrenalina y noradrenalina se consideran los fármacos de primera línea. Pueden requerir también terapia continua de reemplazo renal.

- En caso de fallo respiratorio o cardiorrespiratorio severo refractario a las medidas de tratamiento convencional se puede considerar la utilización de ECMO, cuyas indicaciones, en nuestros conocimientos actuales, no difieren de las de otros procesos.

**Tabla 4. Procedimientos susceptibles de generar aerosoles y estrategias sugeridas para reducir su riesgo si son estrictamente necesarios <sup>(1)</sup>**

<b>Procedimiento</b>	<b>Estrategia<sup>(2,3)</sup></b>
<b>Aspiración de secreciones respiratorias</b>	Limitar a las imprescindibles. Aspiración cerrada si VM
<b>Aerosolterapia</b>	Emplear cámara espaciadora y dispositivo MDI.
<b>Toma de muestras respiratorias</b>	Limitar a las imprescindibles.
<b>Lavado broncoalveolar</b>	Evitar si es posible.
<b>Oxigenoterapia de alto flujo</b>	Evitar.
<b>Ventilación no invasiva (VNI)</b>	Evitar si es posible. En caso necesario asegurar el sellado adecuado de la interfase. Uso de VNI con doble tubuladura.
<b>Ventilación manual con mascarilla y bolsa autoinflable</b>	Si se puede, evitar la ventilación con mascarilla y bolsa autoinflable, si se debe utilizar, se hará con un filtro de alta eficiencia que impida la contaminación vírica, entre la bolsa autoinflable y la mascarilla, sin hiperventilar y evitando fugas.
<b>Intubación</b>	Se utilizarán tubos endotraqueales con balón para evitar las fugas, con presión balón < 25 cm H <sub>2</sub> O. Si es necesario se pre-oxigenará con mascarilla reservorio de O <sub>2</sub> en vez de ventilación con bolsa autoinflable y se realizará con una secuencia rápida de intubación y por personal experto para minimizar el tiempo y el número de intentos del procedimiento de intubación.
<b>Ventilación mecánica (VM)</b>	Se pondrán los filtros de alta eficiencia que impidan la contaminación vírica

	<p>tanto en el asa inspiratoria como en la espiratoria. Se usará el sistema de aspiración cerrada de secreciones. Uso de intercambiador de calor y humedad con filtro de alta eficacia que impida la contaminación vírica, en vez de humidificación activa. Evitar desconexiones.</p>
<b>Resucitación cardiopulmonar</b>	

(1) La influencia de estos procedimientos o estrategias sobre la transmisión de la infección no está suficientemente demostrada, pero son razonables y se han recomendado en infecciones con un mecanismo de transmisión similar.

(2) Evitar si es posible.

(3) EPI con mascarilla FFP3 (Ver recomendaciones de EPI en el texto).

#### 4.6. Seguimiento y monitorización de la respuesta clínica

- En nuestros conocimientos actuales el seguimiento y la monitorización evolutiva del niño con infección grave no difiere del que se realiza conforme a la práctica clínica habitual en otros procesos con neumonía severa, insuficiencia respiratoria aguda, SDRA, sepsis o fallo multiorgánico. Se realizará un seguimiento evolutivo clínico, analítico y de imagen conforme a la práctica clínica recomendada en estos procesos.

### 5. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

- No existe actualmente evidencia procedente de ensayos clínicos controlados para recomendar un tratamiento específico para el coronavirus SARS-CoV-2 en pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19. Sin embargo, con los conocimientos actuales se pueden hacer ciertas recomendaciones de tratamiento que se detallan en este documento (Tablas 4 y 5). Los datos obtenidos de un ensayo en adultos con lopinavir/ritonavir ponen en duda su eficacia si se administra tardíamente. Valorar si se emplea, uso precoz.
- Los tratamientos con medicamentos en investigación deberían ser administrados solo en el contexto de ensayos clínicos aprobados o en el marco del uso de medicamentos en situaciones especiales, con estricta monitorización clínica.
- En estos momentos, no se dispone en España de ensayos clínicos en marcha para el tratamiento de la infección por COVID-19 en niños. En caso de que esta situación cambiase y se iniciara un estudio, la inclusión en dicho estudio debería considerarse como una posible opción de tratamiento para pacientes candidatos a tratamiento antiviral.

La indicación y elección del tratamiento antivírico se consensuará a ser posible con el equipo de Infectología pediátrica.

**Tabla 5. Indicaciones para valorar tratamiento específico**

Cuadro clínico	Rx tórax	Tratamiento	Actitud
<b>LEVE:</b> No hipoxemia, no dificultad respiratoria o leve	No indicada salvo grupos de riesgo.	Sintomático (1) (2)	Alta a domicilio salvo grupos de riesgo.
<b>MODERADO:</b> Hipoxemia y/o dificultad respiratoria moderada	Normal	Sintomático (1) (2)	Ingreso sin tratamiento antiviral.
	Cualquier infiltrado	Hidroxiclороquina ± Lopinavir/ritonavir (valorar) (2)	Ingreso valorando tratamiento antiviral.
<b>GRAVE (UCIP):</b> Hipoxemia severa, dificultad respiratoria grave, mal aspecto	Cualquier infiltrado	Hidroxiclороquina + Lopinavir/ritonavir  (2) (3)	Ingreso con tratamiento antiviral combinado. Valorar solicitar uso compasivo Remdesivir. Valorar Tocilizumab.

- (1) Valorar administrar hidroxiclороquina ± lopinavir/ritonavir si factores de riesgo o empeoramiento clínico. Lopinavir/ritonavir valorar solo precozmente (primeras 72 horas, no más de 4 días). Su eficacia está en evaluación en el momento actual.
- (2) Antibioterapia empírica si se sospecha coinfección o sobreinfección bacteriana
- (3) En casos graves, realizar la solicitud de uso compasivo de remdesivir y comenzar lopinavir/ritonavir + hidroxiclороquina. Una vez recibida la aprobación del uso de remdesivir, continuar tratamiento antiviral con remdesivir + hidroxiclороquina exclusivamente (o solo con remdesivir). Valorar según evolución Tocilizumab.

**Rx tórax** compatible con COVID-19:

- Infiltrados bilaterales con patrón intersticial o en vidrio deslustrado o infiltrados pulmonares bilaterales alveolares compatibles con SDRA.
- Infiltrado unilateral multilobar compatible con infección viral.

Si se realiza **ecografía transtorácica**: patrón B, patrón coalescente, irregularidad pleural. Patrón C: derrame pleural bilateral (mínimo) asociado a derrame pericárdico no significativo.

## 5.1. Tratamiento antiviral

### 5.1.1. Lopinavir/ritonavir (Kaletra®)

**Duración:** 7 días (máximo 14 días).

Eficacia cuestionada actualmente, al menos empleado tardíamente.

Pautas de dosificación pediátrica basadas en peso corporal (> 6 meses -18 años)		
Peso corporal (Kg)	Dosis en mg/kg c/12 horas	Volumen de la solución oral administrada con comida cada 12 horas (80 mg lopinavir/20 mg ritonavir por ml). Se puede administrar SNG.
<b>7 a 15 kg</b> - 7 a 10 kg - > 10 kg < 15 kg	12/3 mg/kg	1,25 ml 1,75 ml
<b>15-40 kg</b> - 15-20 kg - >20 -25 kg - >25 -30 kg - >30 – 35 kg - > 35-40 kg	10/2,5 mg/kg	2,25 ml 2,75 ml 3,50 ml 4 ml 4,75 ml
<b>&gt; 40 kg</b>	Dosis de adultos	400 mg/100 mg c/12 horas

El volumen de ml de la solución oral corresponde a la media del peso. Las dosis basadas en peso corporal se basan en estudios limitados.

Pauta posológica de 2 semanas a 6 meses		
Basada en peso (mg/kg)	Basada en ASC* (mg/m <sup>2</sup> )	Frecuencia
16/4 mg/kg (corresponde a 0,2ml/kg)	300/75 mg/m <sup>2</sup> (corresponde a 3,75 ml/m <sup>2</sup> ).	Dos veces al día con comida.

\*El área de la superficie corporal (ASC) se puede calcular según:  $\sqrt{\text{Altura (cm)} \times \text{peso (kg)} / 3600}$

La diarrea es muy frecuente como efecto secundario. La experiencia de adultos con COVID-19 refleja la elevada incidencia observada podría ser debida a la afectación intestinal del COVID-19. Se debe valorar tratamiento con Loperamida.

No se puede administrar si la edad postmenstrual es <42 semanas y la edad postnatal es <14 días, por el riesgo de toxicidad.

Comprobar interacciones en:

- <https://www.hiv-druginteractions.org/checker>
- <http://www.covid19-druginteractions.org/>

Como alternativa al Kaletra®, se ha planteado la opción de administrar darunavir potenciado con ritonavir o en mayores de 12 años coformulado con cobicistat como potenciador (Rezolsta: darunavir 800mg/cobicistat 150mg) en pauta una vez al día. No obstante, el laboratorio fabricante (Janssen®) ha emitido un comunicado en el que afirma que no hay evidencia de actividad de darunavir frente a COVID-19.

<https://www.jnj.com/lack-of-evidence-to-support-darunavir-based-hiv-treatments-for-coronavirus>

### 5.1.2. Hidroxicloroquina

Se planteará en los supuestos recogidos anteriormente. En este momento es el fármaco accesible con mejores expectativas de eficacia. No está establecida dosis en el caso de infección por SARS-CoV-2. Inicialmente tratar durante 5 días, en casos graves 7 días (máxima duración 10 días). Para alcanzar lo antes posible concentraciones terapéuticas se aconseja administrar una dosis de carga en todos los casos. Por ello, y para no aumentar toxicidad se considera adecuado emplear la misma dosis por kg de peso en todos los tramos de edad. Si se mantiene más de 5 días, monitorizar ECG.

#### Dosis:

- Hidroxicloroquina sulfato
- Dosis de carga: 6,5 mg/kg/ dosis cada 12 horas (max. 400 mg/dosis)
- Mantenimiento: 6,5 mg/kg/día dividido cada 12 horas (máx. 400 mg/día), 4 días más.

Para ajustar la dosis, se recomienda solicitar a farmacia como fórmula magistral (suspensión oral). ***Esto es especialmente importante para garantizar la seguridad y evitar errores en la dosificación.***

\* NOTA: 200 mg de sulfato de hidroxicloroquina equivalen a 155 mg de hidroxicloroquina base.

Vigilar hipoglucemia, toxicidad hematológica, musculoesquelética y ocular. Vigilar ECG si combinación con otros fármacos que produzcan prolongación QT (macrólidos, tacrólímicos, ondansetrón, etc.).

En menores de 30 kg por la complejidad de posología se puede valorar cloroquina, si bien parece menos eficaz y la primera elección sería hidroxicloroquina. El fosfato de cloroquina (Resochín®) está disponible en comprimidos de 250 mg.

### 5.1.3. Remdesivir

Podría ser una opción terapéutica en pacientes pediátricos graves en ventilación mecánica sin necesidad de inotrópicos. Las **dosis** propuestas para la población pediátrica son:

- < 40 Kg de peso: dosis de carga el primer día de 5 mg/kg iv seguido de una dosis de mantenimiento de 2,5 mg/kg iv al día desde el día 2 al día 9.
- ≥ 40 kg de peso: igual que adultos: dosis de carga el primer día de 200 mg/iv seguido de una dosis de mantenimiento de 100 mg/iv al día desde el día 2 al día 10.

Requiere uso compasivo y contactar con AEMPS (ver página web del Ministerio). Los criterios propuestos para aprobar el tratamiento con remdesivir en adultos son los siguientes (en los casos pediátricos se ha aceptado sin necesidad de ventilación mecánica):

#### Criterios de inclusión:

- Hospitalización.
- Confirmado SARS-CoV-2 por PCR.

- Ventilación mecánica invasiva.

#### **Criterios de exclusión:**

- Evidencia de fallo multiorgánico.
- Inotrópicos para mantener presión arterial.
- ALT > 5 X límite superior de la normalidad.
- Aclaramiento de creatinina <30 mL/min o diálisis o hemofiltración veno-venosa continua.

Remdesivir no puede ser empleado con otros fármacos experimentales para la infección COVID-19 (p. ej., lopinavir/ritonavir). Si el paciente recibe lopinavir/ritonavir debe suspenderse al menos 12 horas antes (preferible 24 horas antes).

#### **5.1.4. Interferon $\beta$ 1b subcutáneo**

No está disponible en el momento actual y se ha eliminado la posibilidad de administración con esta indicación.

### **5.2. Antiinflamatorios**

#### **5.2.1. Tocilizumab**

Está en investigación y se ha planteado como posible tratamiento en pacientes graves. **No hay datos en menores de 2 años.** Requiere determinación de IL-6 pre y tras 24 horas de la última administración.

**Se planteará en** pacientes graves (preferiblemente en UCIP) y con elevación de IL-6 por encima de los valores del laboratorio de referencia (en general >35 pg/mL) y/o dímero D (>400 ng/mL o **en progresivo aumento**, siendo este uno de los datos más importantes a tener en cuenta). Las **dosis** empleadas en síndrome de liberación de citoquinas por CAR-T cells son:

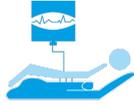
- **<30 kg:** 12 mg/kg/iv (diluir hasta 50 cc con SSF y administrar en 1 hora).
- **≥30 kg:** 8 mg/kg/iv (diluir hasta 100 cc con SSF y administrar en 1 hora). Dosis máxima: 800mg por infusión.

**Se empleará en dosis única:** en situaciones excepcionales con una respuesta favorable, se podría valorar una segunda infusión 12 horas después de la primera.

En el único paciente pediátrico tratado hasta la fecha se ha pautado a 8 mg/kg/iv a pesar de pesar menos de 30 kg.

#### **5.3. Corticoides sistémicos**

**No están recomendados de forma general** (valorar muy cuidadosamente). Se puede valorar en casos de SDRA, shock séptico, encefalitis, síndrome hemofagocítico y cuando exista un broncoespasmo franco con sibilancias. En caso de indicarse se recomienda: **metilprednisolona intravenosa (1-2 mg/kg/día) durante 3 a 5 días.**



#### 5.4. Inmunoglobulinas intravenosas

Se han empleado en casos graves pero su indicación y eficacia debe ser evaluada.

Las **dosis** recomendadas son: 1 g/kg/día, 2 días, o 400 mg/kg/día, 5 días. Valorar cuidadosamente por el riesgo de sobrecarga de volumen. Tratamiento muy cuestionado, no hay evidencias para su uso.

#### 6. BIBLIOGRAFÍA

Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. January 2020:S0140-6736(20)30183-5.

WHO. Home care for patients with suspected novel coronavirus (nCoV) infection presenting with mild symptoms and management of contacts. WHO/nCov/IPC\_HomeCare/2020.1

WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when Novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: Interim Guidance. WHO/nCoV/Clinical/2020.2

Chen ZM, Fu JF, Shu Q, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus [published online ahead of print, 2020 Feb 5]. *World J Pediatr*. 2020;10.1007/s12519-020-00345-5. doi:10.1007/s12519-020-00345-5

Shen K, Yang Y, Wang T, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement [published online ahead of print, 2020 Feb 7]. *World J Pediatr*. 2020;10.1007/s12519-020-00343-7. doi:10.1007/s12519-020-00343-7

Hongzhou Lu. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *BioScience Trends*. Advance Publication DOI: 10.5582/bst.2020.01020

Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM, Chan KH, Chan KS, Kao RY, Poon LL, Wong CL, Guan Y, Peiris JS, Yuen KY; HKU/UCH SARS Study Group.. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004; 59:252-256.

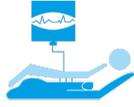
Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERSCoV. *Nat Commun*. 2020 ; 11:222.

Agostini ML, Andres EL, Sims AC, et al. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. *mBio*. 2018; 9: pii: e00221-18.

Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. January 2020. doi:10.1056/NEJMoa2001191

Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med*. January 2020. doi:10.1056/NEJMc2001468

Centers for Disease Control and Prevention. Interim Infection Prevention and Control Recommendations for Patients with Confirmed 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) or Persons



Under Investigation for 2019-nCoV in Healthcare Settings. 03/II/2020; Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/infection-control.html>. Visualizado 09/II/2020.

Xueting Yao, Fei Ye, Miao Zhang, Cheng Cui, Baoying Huang, Peihua Niu, Xu Liu, Li Zhao, Erdan Dong, Chunli Song, Siyan Zhan, Roujian Lu, Haiyan Li, Wenjie Tan, Dongyang Liu, In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), *Clinical Infectious Diseases*, ciaa237, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>

Xiaoling Xu, Mingfeng Han, Tiantian Li, Wei Sun, Dongsheng Wang, Binqing Fu, Yonggang Zhou, Xiaohu Zheng, Yun Yang, Xiuyong Li, Xiaohua Zhang, Aijun Pan, Haiming Wei. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. *chinaXiv:202003.00026v1*

Braun S, Ferner M, Kronfeld K, Griese M. Hydroxychloroquine in children with interstitial (diffuse parenchymal) lung diseases. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50(4):410–419. doi:10.1002/ppul.23133

Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)