

Linee guida dei consigli rapidi per la gestione dei bambini con COVID-19

Enmei Liu^{1,2,3#}, Rosalind L. Smyth^{4,5#}, Zhengxiu Luo^{1,2,3}, Amir Qaseem⁶, Joseph L. Mathew⁷, Quan Lu⁸, Zhou Fu^{1,2,3}, Xiaodong Zhao^{1,2,3}, Shunying Zhao⁹, Janne Estill^{10,11}, Edwin Shih-Yen Chan^{12,13}, Lei Liu^{14,15}, Yuan Qian¹⁶, Hongmei Xu^{1,2,3}, Qi Wang^{17,18}, Toshio Fukuoka^{19,20}, Xiaoping Luo²¹, Gary Wing-Kin Wong²², Junqiang Lei²³, Detty Nurdiati²⁴, Wenwei Tu²⁵, Xiaobo Zhang²⁶, Xianlan Zheng^{1,2,3}, Hyeong Sik Ahn^{27,28,29,30}, Mengshu Wang²³, Xiaoyan Dong³¹, Liqun Wu³², Myeong Soo Lee^{33,34,35,36}, Guobao Li^{14,15}, Shu Yang^{37,38}, Xixi Feng³⁹, Ruiqiu Zhao^{1,2,3}, Xiaoxia Lu⁴⁰, Zhihui He⁴¹, Shihui Liu⁴², Weiguo Li^{1,2,3}, Qi Zhou⁴³, Luo Ren^{1,2,3}, Yaolong Chen^{44,45,46,47,48,49}, Qiu Li^{1,2,3}

1. National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China;
2. Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China;
3. Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China;
4. UCL Great Ormond St Institute of Child Health, London, UK;
5. Great Ormond Street Hospital, London, UK;
6. Clinical Policy and Center for Evidence Reviews, American College of Physicians, Philadelphia, USA;
7. Advanced Pediatrics Centre, PGIMER Chandigarh, Chandigarh, India;
8. Shanghai Children's Hospital affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200240, China;
9. Beijing Children's Hospital, Beijing 100045, China;
10. Institute of Global Health, University of Geneva, Geneva, Switzerland;
11. Institute of Mathematical Statistics and Actuarial Science, University of Bern, Bern, Switzerland;
12. Centre for Quantitative Medicine, Office of Clinical Sciences, Duke-National University of Singapore Medical School, Singapore;
13. Singapore Clinical Research Institute, Singapore;
14. National Clinical Research Center for Infectious Disease, Shenzhen 518020, China;
15. Shenzhen Third People's Hospital, Shenzhen 518112, China;
16. Laboratory of Virology, Beijing Key Laboratory of Etiology of Viral Diseases in Children, Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China;
17. Department of Health Research Methods, Evidence and Impact, Faculty of Health Sciences, McMaster University, Hamilton, Canada;
18. McMaster Health Forum, McMaster University, Hamilton, Canada;
19. Emergency and Critical Care Center, the Department of General Medicine, Department of Research and Medical Education, Kurashiki Central Hospital, Okayama, Japan;
20. Advisory Committee in Cochrane Japan, Tokyo, Japan;
21. Department of Pediatrics, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China;
22. Department of Pediatrics, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China;
23. Department of Radiology, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China;
24. Clinical Epidemiology & Biostatistics Unit, Department of Obstetrics & Gynaecology, Faculty of Medicine, Public Health and Nursing, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia;

25. Department of Pediatrics & Adolescent Medicine, Li Ka Shing Faculty of Medicine, University of Hong Kong, Hong Kong, China;
26. Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China;
27. Department of Preventive Medicine, Korea University, Seoul, Korea;
28. Korea Cochrane Centre, Seoul, Korea;
29. Evidence Based Medicine, Seoul, Korea;
30. Korea University School of Medicine, Seoul, Korea;
31. Shanghai Children's Hospital, Shanghai 200040, China;
32. Shenzhen Health Development Research Center, Shenzhen 518028, China;
33. Korea Institute of Oriental Medicine, Daejeon, Korea;
34. University of Science and Technology, Daejeon, Korea;
35. London Southbank University, London, UK;
36. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China;
37. College of Medical Information Engineering;
38. Digital Institute of Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China;
39. Department of Public Health, Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China;
40. Department of Respiratory Medicine, Wuhan Children's Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430015, China;
41. Chongqing Ninth People's Hospital, Chongqing 400700, China;
42. Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China;
43. The First School of Clinical Medicine, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China;
44. Evidence-based Medicine Center, School of Basic Medical Sciences, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China;
45. WHO Collaborating Centre for Guideline Implementation and Knowledge Translation, Lanzhou 730000, China;
46. GIN Asia, Lanzhou 730000, China;
47. Chinese GRADE Centre, Lanzhou 730000, China;
48. Lanzhou University, an Affiliate of the Cochrane China Network, Lanzhou 730000, China;
49. Key Laboratory of Evidence Based Medicine & Knowledge Translation of Gansu Province, Lanzhou 730000, China

#These authors contributed equally to this work.

Correspondence to: Yaolong Chen. Evidence-based Medicine Center, School of Basic Medical Sciences, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China. Email: chenyaolong@lzu.edu.cn; Qiu Li. the National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China. Email: liqiu_21@126.com.

Introduzione

La rapida diffusione di COVID-19 in tutto il mondo ha comportato grandi sfide per i sistemi sanitari ed i sistemi di sicurezza pubblica locali e globali. Il 12 marzo 2020, l'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) ha dichiarato che l'epidemia di coronavirus è diventata una pandemia globale (1-6).

COVID-19, e il suo patogeno SARS-CoV-2, rappresentano una nuova malattia infettiva e tutte le popolazioni sono quindi suscettibili all'infezione. Il suo numero riproduttivo di base R_0 è stato stimato a 3,3 (intervallo da 1,4 a 6,5), che è simile alla SARS e molto più alto della MERS (sindrome respiratoria mediorientale) o dell'influenza (7-10). Entro il 15 aprile, erano stati segnalati circa due milioni di casi confermati in oltre 200 paesi in tutto il mondo. Il numero esatto di pazienti di età inferiore ai 18 anni rimane sconosciuto, ma si stima che la loro percentuale tra tutti i casi sia inferiore al 2% (11,12).

Le prove indicano che il nucleo familiare è la principale fonte di infezione da COVID-19 per i bambini (13). Contrariamente agli adulti, la maggior parte dei bambini infetti è asintomatica o presenta solo lievi manifestazioni cliniche.

Le attuali linee guida di pratica clinica COVID-19 per le politiche di salute pubblica si sono concentrate principalmente sulla prevenzione, la diagnosi e il trattamento negli adulti, con scarsa attenzione ai bambini. Pochi di essi si basano su prove tratte da revisioni sistematiche (14). Sulla base delle considerazioni di cui sopra, un gruppo di lavoro multidisciplinare internazionale ha sviluppato questa linea guida di consulenza rapida per la gestione dei bambini con COVID-19 utilizzando i metodi e il processo proposti dal gruppo di lavoro OMS e GRADE (15-17). Presentiamo il seguente articolo in conformità con l'elenco di controllo delle linee guida RIGHT.

Ambito e definizioni

Questa linea guida si concentra sulla gestione di bambini di età inferiore ai 18 anni infetti da SARS-CoV-2, inclusi *screening*, diagnosi, terapia ed educazione del paziente (18). Gli utenti target della linea guida includono pediatri, farmacisti clinici, medici generici, infermieri, responsabili delle politiche, ministeri nazionali della salute, gruppi di difesa dei diritti dei bambini e altri operatori sanitari in generale e ospedali per bambini, cliniche primarie e comunità in tutto il mondo, nonché le famiglie coinvolte nella prevenzione e controllo di COVID-19 nei bambini. Le definizioni di base sulla terminologia e le caratteristiche epidemiche di COVID-19 sono presentate nell'*Appendice 1*.

Gruppo di lavoro delle linee guida

La linea guida è stata lanciata il 26 gennaio 2020. I 67 membri del gruppo di lavoro provenivano da 11 paesi e sono stati divisi in tre gruppi: 1) *Guideline Development Group* (GDG), che comprendeva 39 esperti di varie discipline, tra cui pediatri, specialisti in malattie infettive, pneumologi, epidemiologi, farmacisti clinici, metodologi, infermieri, economisti della salute, medici di medicina generale, esperti legali e ricercatori di salute

globale; 2) *Rapid Review Group* (RRG), composto da 26 membri con esperienza nella conduzione di revisioni sistematiche; e 3) Rappresentanti dei pazienti (PR), due tutori di bambini che sono stati principalmente coinvolti nel processo di voto per raccomandazioni e *feedback* sul testo completo di questa linea guida. A tutti i partecipanti è stato chiesto di compilare un modulo di dichiarazione di conflitto di interessi.

Processo di sviluppo delle linee guida

Registrazione delle linee guida e del protocollo. La linea guida è stata registrata presso la piattaforma del registro delle linee guida per le pratiche internazionali (International Practice Guidelines Registry Platform, <http://www.guidelines-registry.org>, numero di registrazione IPGRP-2020CN008) e il protocollo delle linee guida è stato pubblicato (19). Questa linea guida è stata sviluppata in conformità con il manuale dell'OMS per lo sviluppo delle linee guida, e per la stesura e la comunicazione del testo completo sono state seguite le istruzioni RIGHT (Articoli di segnalazione per linee guida pratiche nella sanità) (16,17,20,21).

Raccolta e definizione delle priorità delle domande cliniche. I membri principali del GDG, inclusi tre pediatri respiratori e un metodologo, hanno inizialmente identificato 20 domande cliniche che sono state inviate via e-mail ai membri del panel per valutarne l'importanza. Le dieci domande cliniche principali sono state selezionate per le linee guida. Il metodo di raccolta e definizione delle priorità delle domande cliniche è dettagliato nel protocollo (19).

Sintesi e valutazione delle prove. L'RRG ha sviluppato revisioni rapide come supporto alle prove per ciascuna raccomandazione. Dato il numero limitato di studi pubblicati su COVID-19, per alcune questioni cliniche, RRG ha anche incluso, come evidenza indiretta, studi su SARS, MERS e influenza. L'approccio GRADE (valutazione delle raccomandazioni, sviluppo e valutazione) è stato utilizzato per valutare la qualità delle prove e la forza delle raccomandazioni (Tabella 1) (17, 22). L'RRG ha inoltre redatto le tabelle 'evidence-to-decision' (EtD) per le indagini Delphi.

Formulazione di raccomandazioni. Il GDG e le PR hanno partecipato a due *round* di sondaggi Delphi il 24 e 28 febbraio 2020, hanno discusso le tabelle EtD e votato per le raccomandazioni preliminari. Un totale di 186 suggerimenti sono stati raccolti dai membri del panel. Dopo aver considerato le preferenze e i valori dei pazienti, nonché i costi, i benefici e i danni degli interventi, sono state infine formate dieci raccomandazioni. I membri del panel hanno anche raggiunto un consenso su un percorso di gestione (Fig. 1). Aggiungeremo le raccomandazioni, sulla base delle 10 domande cliniche identificate in questa linea guida, sulla base di nuove prove in tempo reale come linea guida vivente sui siti Web ufficiali del Centro nazionale di ricerca clinica per la salute e i disturbi infantili (<https://www.chcmu.com/>) e la piattaforma del registro delle linee guida per le pratiche internazionali (<http://www.guidelines-registry.org/>).

Qualità delle prove	Descrizione
Alta qualità delle prove	Siamo molto fiduciosi che il vero effetto sia vicino a quello della stima dell'effetto
Moderata qualità delle prove	Siamo moderatamente fiduciosi nella stima dell'effetto: è probabile che l'effetto reale sia vicino alla stima dell'effetto, ma esiste la possibilità che sia sostanzialmente diverso
Bassa qualità delle prove	La nostra fiducia nella stima dell'effetto è limitata: il vero effetto potrebbe essere sostanzialmente diverso dalla stima dell'effetto
Qualità delle prove molto bassa	Abbiamo poca fiducia nella stima dell'effetto: è probabile che l'effetto reale sia sostanzialmente diverso dalla stima dell'effetto
Livello della raccomandazione	Descrizione
Alto	I forti vantaggi dell'intervento superano significativamente gli svantaggi o gli svantaggi dell'intervento superano significativamente i vantaggi
Basso	I vantaggi deboli dell'intervento possono superare gli svantaggi o gli svantaggi dell'intervento possono superare i vantaggi o la relazione tra vantaggi e svantaggi non è chiara

Raccomandazioni

Domanda clinica 1: quali sono i sintomi dei bambini con COVID-19 e quali sono i bambini che necessitano di ulteriore valutazione?

Raccomandazione 1: I sintomi più comuni di COVID-19 nei bambini sono febbre e / o tosse. Vomito e diarrea si verificano invece meno frequentemente. I bambini che hanno avuto contatti con pazienti COVID-19 devono essere monitorati dai loro tutori per i sintomi (raccomandazione debole, moderata qualità delle prove).

Fondamento logico

Essere consapevoli dei principali sintomi di COVID-19 nei bambini aiuta i tutori ed i clinici a rilevare prontamente i casi sospetti. I bambini con infezione da SARS-CoV-2 hanno maggiore probabilità di presentare solo sintomi lievi rispetto agli adulti e circa un quinto dei bambini è asintomatico. Meno della metà dei bambini presenta febbre o tosse e un terzo ha sia febbre che tosse. Solo una piccola minoranza di casi ha vomito e diarrea.

Riepilogo delle prove

Una rapida revisione ha incluso 49 studi (25 casi clinici, 23 serie di casi e uno studio di coorte) con 1667 bambini. I risultati hanno mostrato che l'83% (intervallo di confidenza al 95% [IC]: dal 78% all'88%) dei casi è apparso in gruppi familiari e il 48% (IC al 95%: dal 39% al 56%) dei bambini aveva la febbre, 39 % (95% IC: dal 30% al 48%) tosse, 30% (95% IC: dal 18% al 42%) sia febbre che tosse, e 19% (IC al 95%: dal 14% al 23%) erano

asintomatici. Solo il 3% (IC al 95%: dal 2% al 4%) dei bambini presentava sintomi gravi. Il 7% (IC al 95%: dal 5% al 9%) dei bambini aveva la diarrea e il 6% (IC al 95%: dal 4% al 9%) dei bambini aveva la nausea o il vomito (23).

Domanda clinica 2: In che modo vengono gestiti i bambini che hanno avuto contatti con pazienti COVID-19?

Raccomandazione 2: I bambini che hanno avuto contatti con i pazienti COVID-19, se non si verificano sintomi, devono rimanere a casa sotto l'osservazione per una durata di 14 giorni. Durante questo periodo si dovrebbero continuare i lavori a casa e bisogna prestare l'attenzione al benessere psicologico dei bambini in quarantena. In caso di sintomi, i tutori devono prima consultare il personale sanitario e / o i medici di famiglia (a seconda delle disposizioni specifiche del proprio Paese) per telefono o via Internet (raccomandazione marginale, scarsa qualità delle prove).

Motivazione

Le goccioline respiratorie e i contatti fisici sono le principali vie di trasmissione di SARS-CoV-2. Il rischio di infezione nosocomiale della SARS-CoV-2 è elevato (24). La prognosi di COVID-19 è favorevole per i bambini e raramente sono stati riportati decessi nei bambini. Pertanto, i tutori dovrebbero dire ai bambini cosa sta succedendo e perché, spiegando per quanto tempo continuerà, fornendo loro attività significative durante la quarantena (25). Attraverso un consulto telefonico o online, i medici di famiglia o i clinici possono consigliare su ulteriori indagini, a seconda delle condizioni cliniche del bambino. Una serie di casi ha suggerito che l'incubazione per i bambini è probabilmente più lunga di quella per gli adulti (14).

Riepilogo delle prove

Secondo una revisione, il numero riproduttivo di base R_0 di COVID-19 (range da 1,4 a 6,5) è più o meno simile a quello della SARS (range da 1,5 a 5), e superiore a quello di MERS (range da 0,3 a 0,8) e dell'influenza (range da 2 a 3) (26-29). La maggior parte dei bambini con infezione da SARS-CoV-2 sono stati finora asintomatici o presentano solo sintomi lievi (23). Negli adulti con COVID-19, il periodo di incubazione è di solito da 2 a 14 giorni (30-33). Una rapida revisione dell'infezione da coronavirus nosocomiale ha incluso 40 studi (case report e serie di casi) con 22.519 pazienti, ma nessuno di questi studi ha fornito prove dirette da bambini con COVID-19. Tra i pazienti confermati, le percentuali di infezioni nosocomiali con focolai precoci di COVID-19, SARS e MERS sono state rispettivamente del 44% (95% IC: da 0,35 a 0,53), del 36% (95% IC: da 0,23 a 0,49) e del 56% (95% IC: da 0,08 a 1,04), rispettivamente (34). Una rapida revisione degli studi di modellazione ha mostrato che essi hanno previsto che la quarantena delle persone esposte a casi confermati o sospetti avrebbe ridotto tra il 44% e l'81% dei casi di incidenti e tra il 31% e il 63% dei decessi, rispetto a nessuna misura di questo tipo (35). Una rapida revisione dell'applicazione della telemedicina durante le epidemie di coronavirus ha incluso 9 studi trasversali con 100.659 consultazioni. Le persone che consultano erano più preoccupate per i sintomi (64,2%), la situazione epidemica e le misure di salute pubblica (14,5%), e i problemi psicologici (10,3%) durante l'epidemia COVID-19. Durante l'epidemia di SARS, le percentuali di persone che hanno chiesto un consulto per i sintomi, la prevenzione e la terapia e i problemi psicologici sono state

rispettivamente del 35,0%, del 22,0% e del 23,0%. La telemedicina può essere utile per lo screening dei pazienti sospetti e per fornire consulenza, ma occorre tener conto delle limitate possibilità di seguire le persone che chiamano le hotline e delle difficoltà nell'identificare tutti i casi sospetti (36).

Domanda clinica 3: La tomografia computerizzata (TC) deve essere utilizzata per la diagnosi e il monitoraggio dei bambini con COVID-19?

Raccomandazione 3: la TC non dovrebbe essere usata di routine nella diagnosi di COVID-19 nei bambini, anche se può essere utile nel monitoraggio dei bambini che sviluppano gravi sintomi respiratori (raccomandazione forte, bassa qualità delle evidenze).

Motivazione

L'esame radiologico è ampiamente utilizzato nella diagnosi di COVID-19 negli adulti con ed è raccomandato nelle linee guida COVID-19 (37-39). Gli studi hanno dimostrato che con i sintomi della COVID-19 nei bambini sono solitamente lievi, e quindi non associati ad alcun cambiamento specifico alla TAC. Mentre i benefici della TC come strumento diagnostico nei bambini con COVID-19 sono incerti, ci sono prove di alta qualità che la TC ha effetti dannosi sui bambini (40). Dopo aver bilanciato i vantaggi e gli svantaggi di una TAC, suggeriamo di non utilizzarla di routine nei bambini sospettati di avere COVID-19. Se emergono ulteriori prove sul ruolo della TC per i bambini con sintomi gravi, la TC può essere utile per monitorare la gravità della malattia.

Riepilogo delle prove

Una rapida revisione ha incluso 104 studi (83 serie di casi e 21 relazioni di casi) con 5694 casi. Tutti gli studi hanno utilizzato la TAC come strumento diagnostico per i pazienti con COVID-19. Sette degli studi inclusi si sono concentrati sui bambini con COVID-19. Utilizzando come riferimento i risultati della reazione a catena della polimerasi trascrizionale inversa (RT-PCR), la meta-analisi ha mostrato che la sensibilità combinata della TAC toracica in tutti i pazienti, indipendentemente dall'età, era del 99% (95%CI: dal 97% al 100%). Tuttavia, nei bambini la sensibilità della TC era solo del 66% (95%CI: 11% al 100%). La manifestazione più comune di imaging è stata l'opacizzazione del vetro smerigliato (GGO) che è stata riscontrata nel 75% (95%CI: dal 68% all'82%) dei pazienti. La probabilità di coinvolgimento bilaterale era dell'84% (95% IC: 81% - 88%). Il ruolo della TAC toracica nella diagnosi di bambini con COVID-19 è quindi probabilmente limitato (41).

Domanda clinica 4: Per il trattamento dei bambini affetti da COVID-19 si dovrebbero usare farmaci antivirali (come ribavirina, interferone, remdesivir (GS-5734), lopinavir/ritonavir o oseltamivir)?

Raccomandazione 4: i farmaci antivirali per il trattamento di COVID-19 nei bambini dovrebbero essere usati solo nel contesto di studi clinici (raccomandazione forte, bassa qualità delle prove).

Motivazione

La maggior parte delle malattie virali sono malattie autolimitanti che non richiedono una terapia antivirale specifica. Diverse linee guida raccomandano farmaci antivirali come lopinavir/ritonavir (LPV/r), interferone (IFN), arbidol e idrossiclorochina per il trattamento di COVID-19 (38,42,43). In Cina, quasi tutti i bambini con COVID-19 hanno ricevuto una terapia antivirale (44). Tuttavia, non vi è alcuna prova dell'efficacia della terapia antivirale nei bambini con COVID-19. Studi pubblicati hanno dimostrato che la LPV/r e non sono efficaci contro la COVID-19, e l'efficacia di Remdesivir è ancora controversa (45-46).

Riepilogo delle prove

Una rapida revisione ha incluso 23 studi (sei studi controllati randomizzati e 17 studi di coorte) con 6008 pazienti. Nessuno degli studi includeva prove dirette nei bambini con COVID-19. Negli adulti con COVID-19, l'uso di lopinavir/ritonavir non ha avuto alcun effetto sulla mortalità (rischio relativo [RR]= 0,77, 95% CI: da 0,45 a 1,30) e sulla probabilità di test PCR negativo (RR=0,98, 95 CI%: da 0,82 a 1,18). L'Arbidol non ha avuto alcun beneficio sul test di probabilità di PCR negativo (RR=1,27, 95% CI: 0,93 a 1,73). L'idrossiclorochina è stata efficace nel promuovere la remissione delle anomalie radiografiche (RR=1.47, 95% CI: da 1.02 a 2.11) e nel diminuire la durata della febbre (differenza media ponderata [ADM]=-0.90 giorni, 95 CI% -1.48 a -0.31), ma non è stata associata alla probabilità di risultato negativo della PCR (RR=0.93, 95% CI: da 0.73 a 1.18). Non vi è stata inoltre alcuna differenza statisticamente significativa nell'incidenza delle reazioni avverse tra i pazienti che hanno ricevuto i suddetti farmaci antivirali e i rispettivi gruppi di controllo (47).

Domanda clinica 5: Si devono usare antibiotici per trattare i bambini con COVID-19?

Raccomandazione 5: Gli antibiotici non dovrebbero essere usati per i bambini con COVID-19 se non vi sono prove di coinfezione batterica (raccomandazione forte, qualità moderata delle prove).

Motivazione

Gli antibiotici non sono generalmente raccomandati per le infezioni virali, ad eccezione dei pazienti con infezioni batteriche concomitanti o secondarie. Le linee guida per COVID-19 raccomandano costantemente di non usare antibiotici, specialmente antibiotici ad ampio spettro. Tra i casi di COVID-19, l'1,0% al 27,3% ha infezioni batteriche secondarie, come *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, mentre la percentuale dei pazienti che hanno ricevuto antibiotici variava dal 13% al 100%. L'uso profilattico precoce di agenti antibiotici nei pazienti affetti da SARS poteva causare disbatteriosi.

Riepilogo delle prove

Una rapida revisione ha incluso sei studi (cinque serie di casi, uno studio di coorte) con 626 pazienti sull'efficacia degli antibiotici per i pazienti infettati dal coronavirus, e 33 studi sull'attuale situazione dell'uso di antibiotici e delle coinfezioni batteriche in 3203 pazienti COVID-19. Non ci sono state prove dirette da parte di bambini con COVID-19. In 349 adulti con MERS gravemente malati, la terapia macrolide non è stata associata in

modo indipendente a una differenza significativa nella mortalità a 90 giorni (odds ratio corretto [OR]=0,84, 95% CI 0,47, 1,51) e nella clearance dell'RNA MERS-CoV (hazard ratio corretto [HR]=0,88, 95% CI 0,47 a 1,64) rispetto al gruppo di controllo. In 14 pazienti affetti da SARS con infezione secondaria, gli antibiotici sono efficaci nell'alleviare i sintomi (50,0%) e nel ridurre il numero totale di leucociti (61,5%), sostenendo l'uso di antibiotici in caso di coinfezione batterica confermata. Gli studi sui bambini con COVID-19 hanno indicato che la percentuale di uso di antibiotici variava dal 19,4% al 100%, nonostante la mancanza di prove eziologiche, con i tipi più comuni di meropenem e linezolid. Inoltre, 29 studi su adulti con COVID-19 hanno rivelato che il 13,2% al 100% di tutti i pazienti ha ricevuto antibiotici e i tipi più comuni sono stati i chinoloni, cefalosporine e macrolidi. Tuttavia, solo dall'1,0% al 27,3% dei pazienti presentava coinfezioni batteriche; i patogeni più comuni erano bacilli Gram-negativi come *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* (48).

Domanda clinica 6: Si dovrebbero usare corticosteroidi sistemici per il trattamento di bambini con COVID-19 grave?

Raccomandazione 6: I glucocorticoidi sistemici non dovrebbero essere usati di routine per i bambini con COVID-19 (raccomandazione forte, bassa qualità delle prove). Solo la terapia con glucocorticoidi sistemici a basso dosaggio e di breve durata può essere usata per i bambini con COVID-19 grave nel contesto di studi clinici (raccomandazione debole, qualità delle prove molto bassa).

Motivazione

I glucocorticoidi sistemici sono farmaci antinfiammatori altamente efficaci, ma il loro uso nelle infezioni virali respiratorie gravi rimane controverso. Le prove hanno dimostrato che i glucocorticoidi sistemici possono non avere alcun beneficio contro i casi gravi di COVID-19, SARS e MERS, e possono verificarsi gravi effetti collaterali come la necrosi della testa del femore dopo la somministrazione di dosi elevate.

Riepilogo delle prove

Una rapida revisione ha incluso 23 studi (un RCT, 22 studi di coorte) con 13.815 pazienti. Non ci sono state prove dirette da parte di bambini con COVID-19. Negli adulti con COVID-19, l'uso di glucocorticoidi sistemici non ha ridotto la mortalità (RR=2,00, 95%CI: da 0,69 a 5,75) o la durata dell'infiammazione polmonare (ADM=-1 giorno, 95%CI: da -2,91 a 0,91). Nei pazienti con SARS, anche i glucocorticoidi non hanno ridotto la mortalità (RR=1,52, 95%CI: da 0,89 a 2,60), la durata della febbre (ADM=0,82 giorni, 95%CI: da -2,88 a 4,52) o la durata dell'assorbimento dell'infiammazione polmonare (ADM=0,95 giorni, 95%CI: da -7,57 a 9,48). L'uso della terapia glucocorticoide sistemica ha prolungato la durata della degenza ospedaliera in pazienti con COVID-19 (ADM=2,43 giorni, 95%CI: da 1,42 a 3,43), SARS (ADM=6,83 giorni, 95%CI: da 1,48 a 12,17) e MERS (ADM=6,30 giorni, 95%CI: da 2,36 a 10,24). L'uso a lungo termine di glucocorticoidi ad alto dosaggio ha aumentato il rischio di reazioni avverse nei pazienti con SARS come le coinfezioni (RR=3,52, 95%CI: da 2,33 a 5,32) (49).

Domanda clinica 7: Si deve usare l'immunoglobulina per via endovenosa (IVIG) per trattare i bambini con COVID-19 grave?

Raccomandazione 7: L'immunoglobulina endovenosa (IVIG) non dovrebbe essere usata per trattare i bambini con COVID-19 grave (raccomandazione forte, bassa qualità delle prove).

Motivazione

L'IVIG è un trattamento alternativo per i bambini affetti da agammaglobulinemia e un trattamento efficace per la malattia di Kawasaki. Diverse linee guida cinesi raccomandano l'IVIG per i pazienti gravi con COVID-19 (50-52). Un terzo dei pazienti con COVID-19 grave ha ricevuto l'IVIG in Cina (53). A differenza del plasma convalescente dei pazienti con COVID-19, l'IVIG non contiene l'anticorpo neutralizzatore della SARS-CoV-2 (54). Le prove dimostrano che l'uso dell'IVIG per il trattamento di pazienti affetti da SARS grave non presenta vantaggi significativi. Tuttavia, l'IVIG può aumentare il rischio di malattie trasmesse per via trasfusionale e porta a ritardi nella vaccinazione (55,56). Inoltre, il costo dell'IVIG è elevato.

Riepilogo delle prove

Una rapida revisione ha incluso sei studi (un RCT, quattro serie di casi e un case report) con 198 pazienti. Non c'erano prove dirette da parte di bambini con COVID-19. La sopravvivenza dei pazienti adulti affetti da COVID-19 con ARDS non è stata migliorata utilizzando l'IVIG ($P=0,051$). Negli adulti con svezia SARS, l'IVIG non ha ridotto la mortalità (18,1% vs. 23,8%) o il rischio di coinfezioni nosocomiali (65,2% vs. 52,4%) rispetto al gruppo di controllo, e non c'è stata una differenza significativa nell'incidenza dell'infezione nosocomiale tra i pazienti ALI (50,0% vs. 38,5%) e ARDS (81,8% vs. 75,0%) (57).

Domanda clinica 8: Che cos'è un'adeguata assistenza di sostegno per i bambini con COVID-19 grave?

Raccomandazione 8: Si suggeriscono le seguenti forme di assistenza di supporto per bambini con COVID-19 grave: assicurare un numero sufficiente di personale sanitario adeguato (raccomandazione debole, bassa qualità delle prove); monitorare e registrare sistematicamente i segni vitali (raccomandazione debole, bassa qualità delle prove); usare l'assistenza di supporto per i sintomi respiratori e cardiovascolari in base ai bisogni clinici (raccomandazione debole, bassa qualità delle prove); e fornire interventi psicologici ai bambini e alle loro famiglie quando necessario (raccomandazione debole, bassa qualità delle prove).

Motivazione

I trattamenti di sostegno sono una parte importante ed efficace della gestione dei bambini con malattie respiratorie. La maggior parte dei pazienti in condizioni gravi viene curata in terapia intensiva (ICU), ed è fondamentale disporre di personale adeguato. Il monitoraggio dei segni vitali è molto importante per consentire un intervento tempestivo in caso di insufficienza respiratoria. Per i pazienti in condizioni critiche, la riduzione della mortalità è ancora la priorità assoluta. Pertanto, nei pazienti che non rispondono adeguatamente all'ossigenoterapia supplementare, il supporto respiratorio deve essere fornito tempestivamente. È anche importante sostenere la circolazione e l'equilibrio dei fluidi. A causa dell'impatto di questi interventi e dell'ambiente in cui vengono effettuati, è importante fornire attività di apprendimento adeguate (per esempio, leggendo al bambino) e sostegno psicologico. È anche importante sostenere i genitori, per cui chi presta assistenza sanitaria dovrebbe comunicare regolarmente con loro (58-59).

Riepilogo delle prove

Una revisione ombrello comprendeva 18 revisioni sistematiche e meta-analisi con COVID-19, SARS, MERS e influenza. I risultati hanno mostrato che l'ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO) ha ridotto la mortalità nei pazienti con H1N1 (virus dell'influenza A sottotipo H1N1) del 25%-72% rispetto al gruppo di controllo, ma non c'è stata alcuna differenza statisticamente significativa nella riduzione della mortalità nei pazienti con ARDS. Inoltre, la revisione generale ha mostrato che l'aumento del personale infermieristico registrato era associato a una minore mortalità in terapia intensiva (OR=0,91, 95% IC, 0,86-0,96), nei pazienti chirurgici (OR=0,84, 95%CI, 0,80-0,89) e nei pazienti medici (OR=0,94, 95% CI, 0,94-0,95). Il miglioramento del monitoraggio dei segni vitali intermittenti è stato associato a una modesta riduzione del rischio di morte rispetto alle cure abituali (OR=0,78, 95% IC, 0,61-0,99). Inoltre, la revisione generale ha mostrato che l'impatto psicologico della quarantena è ampio, sostanziale e può essere di lunga durata. I funzionari dovrebbero mettere in quarantena i singoli individui per un periodo non superiore a quello richiesto, fornire una chiara motivazione per la quarantena e informazioni sui protocolli, e garantire che vengano fornite forniture sufficienti (60).

Domanda clinica 9: Le madri con COVID-19 devono continuare ad allattare i loro bambini?

Raccomandazione 9: Le madri che allattano al seno con la SARS-CoV-2 dovrebbero continuare ad allattare al seno se la loro salute lo permette (raccomandazione forte, bassa qualità delle prove). Le madri dovrebbero prendere le precauzioni appropriate quando entrano in contatto con i loro bambini (raccomandazione forte, bassa qualità delle prove). Se la madre viene messa in quarantena senza che vi sia spazio, il suo bambino può essere nutrito con latte materno espresso (forte raccomandazione, bassa qualità delle evidenze).

Motivazione

Il latte materno è la migliore fonte di nutrimento per i neonati, e numerosi studi hanno dimostrato che l'allattamento al seno ha molteplici benefici. L'allattamento al seno è raccomandato dall'OMS e da altre autorità internazionali (61). Alcune linee guida raccomandano alle madri infettate dalla SARS-CoV-2 di sospendere l'allattamento al seno, mentre altre suggeriscono di continuare (62-67). Le principali vie di trasmissione della SARS-CoV-2 sono le goccioline e il contatto. Studi esistenti hanno dimostrato che i bambini con COVID-19 tendono ad avere infezioni asintomatiche o lievi. Non vi sono prove che indichino che la SARS-CoV-2 possa essere trasmessa attraverso il latte materno. Riteniamo che i vantaggi dell'allattamento al seno siano superiori ai rischi legati alla possibile infezione da parte della madre. Le madri infette devono prendere le opportune precauzioni, come il lavaggio delle mani prima di maneggiare il bambino e l'uso di una maschera facciale a stretto contatto con il bambino, per evitare la trasmissione attraverso altre vie durante l'allattamento.

Riepilogo delle prove

Una rapida revisione ha incluso sei studi (cinque relazioni di casi, una serie di casi) con 58 madri che allattano al seno. I dati su tredici campioni di latte materno di madri con COVID-19. I test dell'acido nucleico virale erano negativi. Non c'erano prove dirette che indicassero che la SARS-CoV-2 potesse essere trasmessa dal latte materno. 42 madri infette da influenza che prendono precauzioni (igiene delle mani e indossano maschere) prima dell'allattamento al seno. Durante un mese di follow-up, nessun neonato è stato infettato dall'influenza (67). Una revisione sistematica ha mostrato l'uso di maschere e l'igiene delle mani (indossare le maschere: OR=0,32, 95% IC: da 0,26 a 0,39 e lavarsi

spesso le mani: OR=0,54, 95% IC: da 0,44 a 0,67) può ridurre il rischio di trasmissione del virus respiratorio tramite goccioline e contatto (68).

Domanda clinica 10: Come si consiglia ai genitori di informarsi sull'infezione da SARS-CoV-2?

Raccomandazione 10: I genitori dovrebbero ottenere informazioni dai siti web ufficiali di autorità come l'OMS e i Centri nazionali per il controllo e la prevenzione delle malattie (CDC), o da altre fonti approvate da queste autorità, piuttosto che da una ricerca generale su internet o sui social media (raccomandazione forte, scarsa qualità delle prove).

Motivazione

I focolai di COVID-19 e di altre malattie infettive emergenti possono essere associati a una notevole paura nella comunità, a causa della loro natura evolutiva e delle incertezze intrinseche. I social media sono pieni di informazioni diverse e contrastanti sull'epidemia e sull'educazione sanitaria, ma i sondaggi hanno dimostrato che i dati pubblicati dalle autorità governative sono più affidabili. I siti web ufficiali dell'OMS e della maggior parte dei CDC nazionali aggiornano tempestivamente le informazioni sull'epidemia e sulle misure preventive. I tutori devono educare i loro figli sull'importanza di informazioni basate su prove di efficacia su COVID-19 e aiutarli a praticare misure preventive e comportamenti igienici. Le informazioni più recenti sulla salute pubblica su questi siti web ufficiali sono una risorsa essenziale per la pianificazione di attività come i viaggi delle famiglie o gli studi all'estero.

Riepilogo delle prove

Una rapida revisione ha incluso sei sondaggi anonimi di campionamento in rete dopo l'epidemia di COVID-19 con 15.869 partecipanti, e 18 sondaggi durante le epidemie di SARS e MERS con oltre 20.000 partecipanti. Non ci sono state prove dirette nell'educazione sanitaria per i genitori dopo l'epidemia di COVID-19. Molti studi hanno rivelato che il pubblico non sapeva come affrontare le malattie infettive emergenti. Alcuni sondaggi hanno mostrato che le persone avevano un buon atteggiamento di conoscenza e pratica della COVID-19, ma è necessario continuare a rafforzare l'educazione sanitaria pubblica dei residenti. Uno studio ha dimostrato che la paura e la stigmatizzazione dei potenziali pazienti affetti da SARS sono emerse all'inizio dell'epidemia, poiché i media globali hanno riportato storie drammatiche dall'Asia sulla stampa, in televisione e su Internet. Uno studio ha rivelato che i pericoli emergenti per la salute sono riportati in maniera eccessiva dai mass media rispetto alle minacce più familiari per la salute pubblica. Due studi hanno dimostrato che le informazioni sanitarie provenienti da siti web no-profit, governativi e accademici sono più accurate rispetto a quelle provenienti da siti web commerciali e mediatici privati. Cinque studi hanno dimostrato che i viaggiatori religiosi non conoscevano il MERS durante l'epidemia e che sono necessarie indagini sulla salute e l'educazione sanitaria. Tre studi provenienti dalla Cina hanno dimostrato che dopo un intervento di educazione sanitaria, la consapevolezza di come prevenire la SARS o il MERS è stata migliorata e il comportamento sanitario è stato migliorato (69).

Lo screening e la gestione dei bambini ad alto rischio di COVID-19 sono mostrati nella Tabella 1.

Discussione

Sintesi

Questa linea guida riguarda il COVID-19 per i bambini di età inferiore ai 18 anni e riflette le differenze tra bambini e adulti in termini di diagnosi, valutazione e gestione, nonché le esigenze dei bambini di età diverse. 1) Per la valutazione e la diagnosi dei bambini con COVID-19, riteniamo che l'osservazione domiciliare sia un'opzione importante e appropriata, poiché la maggior parte dei bambini infettati dal COVID-19 sono spesso asintomatici e presenti con sintomi più lievi rispetto agli adulti, di conseguenza la TAC non dovrebbe essere usata come test di imaging normale per la diagnosi. 2) Per quanto riguarda la farmacoterapia, non esistono ancora prove cliniche dirette dell'efficacia di farmaci antivirali, agenti antimicrobici, corticosteroidi o IVIG nel trattamento dei bambini infettati dal COVID-19. Considerando i potenziali effetti collaterali, la disponibilità di risorse e le preferenze dei pazienti in relazione a questi interventi, nessuno di questi farmaci è stato raccomandato, se non nel contesto di uno studio clinico. Mentre la terapia di supporto, soprattutto la terapia di supporto psicologico è vivamente consigliato. 3) Le madri che allattano al seno dovrebbero continuare ad allattare, se le loro condizioni lo permettono, ma con una protezione adeguata. 4) L'isolamento in famiglia è una misura preventiva efficace durante la pandemia. I bambini dovrebbero prima essere sottoposti alla consultazione per telemedicina per telefono o Internet, il quale è in grado di promuovere l'uso razionale delle risorse mediche e ridurre il rischio di infezioni nosocomiali. 5) I genitori e i tutori dovrebbero ottenere regolarmente informazioni sanitarie affidabili dai canali ufficiali e comunicarle ai loro figli.

Messa in conoscenza e applicazione

1) Questa linea guida sarà pubblicata in più lingue tra cui inglese, cinese, giapponese, russo, tedesco, francese, italiano, vietnamita, thailandese, spagnolo, arabo, portoghese, polacco, ceco, rumeno, birmano, ungherese, ebraico, hindi, turco e malese. 2) Questa linea guida sarà promossa attraverso il Centro di collaborazione dell'OMS per l'applicazione delle linee guida e la traduzione delle conoscenze e la rete internazionale delle linee guida. 3) Il gruppo di lavoro della linea guida dividerà tutto il materiale rilevante relativo alla linea guida, oltre a raccogliere il feedback degli utenti finali e ad aggiornare le linee guida nel sito web della Piattaforma di registro delle linee guida internazionali e del Centro nazionale di ricerca clinica per la salute e i disturbi dell'infanzia. 3) Si stipulerà anche una linea guida o un opuscolo online facilmente comprensibile per il paziente e la versione pubblica basata su questa linea guida, in modo che i bambini e chi si prende cura di loro possano comprendere meglio i consigli sulla gestione del COVID-19 nei bambini. 5) Considerando le differenze nelle politiche e nei sistemi sanitari, le risorse, la fattibilità e l'equità tra i vari paesi, assisteremo i paesi e le regioni ad adattare le linee guida al loro contesto locale.

Punti di forza e limitazioni

La nostra linea guida ha diversi punti di forza.

In primo luogo, per quanto ne sappiamo, questa linea guida è la prima linea guida internazionale di consulenza rapida per la gestione dei bambini con COVID-19 basata sull'approccio di orientamento dell'OMS. In secondo luogo, le nostre raccomandazioni supportate da revisioni rapide e la nostra linea guida si basa su una revisione sistematica delle linee guida esistenti su COVID-19. In terzo luogo, il nuovo coronavirus è emerso per primo in Cina e la maggior parte dei primi articoli su COVID-19 sono stati pubblicati su riviste mediche cinesi. Oltre alla letteratura in lingua inglese, abbiamo esaminato tutti gli studi pertinenti, compresi i dati clinici originali pubblicati in cinese con l'aiuto del National Clinical Research Center for Children Health and Disorders (Chongqing Children Hospital) e del National Clinical Research Center for Infectious Diseases (Shenzhen Third People's Hospital).

Le nostre raccomandazioni dovrebbero essere prese in considerazione in base alle seguenti limitazioni:

In primo luogo, il numero dei casi confermati nei bambini è ancora piuttosto piccolo, quindi non sono disponibili prove solide. Le prove sono ancora in evoluzione e le cose potrebbero cambiare. In secondo luogo, la maggior parte delle prove provengono da adulti con COVID-19, o estrapolate da altre malattie negli adulti. La generalizzabilità dei risultati da adulti a bambini per quanto riguarda le implicazioni mentali, fisiche e sociali di una rigorosa quarantena può essere discutibile. Tuttavia, molte delle nostre raccomandazioni suggeriscono di limitare gli interventi per evitare una diagnosi e un trattamento eccessivi, e la qualità delle prove a sostegno della necessità di tali interventi è moderata o addirittura elevata.

Temi di ricerca

Un rapporto dell'OMS, dell'UNICEF (United Nations International Children's Emergency Fund) e del Lancet ha recentemente sollecitato la ricerca futura a concentrarsi sui bambini, in particolare sulla salute mentale dei bambini durante il periodo di prevenzione e controllo delle pandemie (70,71). Sulla base delle raccomandazioni e delle prove di questa linea guida, abbiamo identificato i seguenti temi nella ricerca per guidare la ricerca futura:

- Quanto sono contagiosi i bambini infettati dal COVID-19 rispetto agli adulti (dispersione virale, carica virale, anticorpi sierici)?
- In quali condizioni i bambini che hanno avuto contatti con pazienti infettati dal COVID-19 devono essere sottoposti al test PCR per il COVID-19?
- Com'è l'efficacia e la sicurezza dei farmaci antivirali per il trattamento dei bambini con il COVID-19?
- Com'è l'efficacia e la sicurezza dei glucocorticoidi sistemici (a basso dosaggio e di breve durata) per il trattamento dei bambini con il COVID-19?
- Come influisce la quarantena sulla condizione psicologica dei bambini con COVID-19?

- I funzionari della sanità pubblica devono chiudere le scuole, e qual è l'influenza della chiusura delle scuole per i bambini e per il controllo delle malattie?

Acknowledgments

We thank Dr. Sarah Louise Barber, Dr. Yu-Lung Lau, Prof. Youning Liu, and Prof. Jürgen Schwarze for doing external review. We thank Dr. Wilson Were and Mansuk Daniel Han for reviewing the key terms, clinical questions and recommendations. We thank Dr. Yao Zhao, Jihong Dai, Jian Luo, Qubei Li, Donghong Peng, Chang Shu and Daiyin Tian for providing human resources. We thank Dr. Feng Xiao for giving advice on the pathway and terminology. We thank the members of the Rapid Review group for their work (Zijun Wang, Yuyi Tang, Meng Lv, Yinmei Yang, Xufei Luo, Liping Huang, Qianling Shi, Jing Liao, Yangqin Xun, Nan Yang, Qinyuan Li, Yelei Gao, Jingyi Zhang, Rui Liu, Shuya Lu, Muna Baskota, Qingxia Shi, Chenglin Wang, Jianjian Wang, Xia Wang, Xingmei Wang, Xiaoqing Wang, Shuangyuan Yang, Siyi Che, Xin Long, Xin Chen, Wei Li, Hui Zhai).

Funding: National Clinical Research Center for Child Health and Disorders (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China) (NCRCCHD- 2020-EP-01); Special Fund for Key Research and Development Projects in Gansu Province in 2020; The fourth batch of "Special Project of Science and Technology for Emergency Response to COVID-19" of Chongqing Science and Technology Bureau; Special funding for prevention and control of emergency of COVID-19 from Key Laboratory of Evidence Based Medicine and Knowledge Translation of Gansu Province (GSEBMKT- 2020YJ01); The Fundamental Research Funds for the Central Universities (Izujbkjy-2020-sp14); Newton international fellowship from The Academy of Medical Science (NIF004/1012); UK National Institute of Health Research GOSH Biomedical Research Centre.

Footnote

Provenance and Peer Review: This article was submitted to ATM as a revised version along with the incisive peer review comments after rejection from another esteemed journal. Given the revisions and the wide concern and pressing importance of research relating to COVID-19, the article was managed via the rapid communication pathway and underwent internal review.

Reporting Checklist: The authors have completed the RIGHT reporting checklist. Available at <http://dx.doi.org/10.21037/atm-20-3754>

Conflicts of Interest: All authors have completed the ICMJE uniform disclosure form (available at <http://dx.doi.org/10.21037/atm-20-3754>). WMW reports that he is currently working for WHO and the position is responsible officer for pediatric care guidelines. The other authors have no conflicts of interest to declare.

Ethical Statement: The authors are accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Open Access Statement: This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution-Non Commercial-NoDerivs 4.0 International License (CC BY-NC-ND 4.0), which permits the non-commercial replication and distribution of the article with the strict proviso that no changes or edits are made and the original work is properly cited (including links to both the formal publication through the relevant DOI and the license). See: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

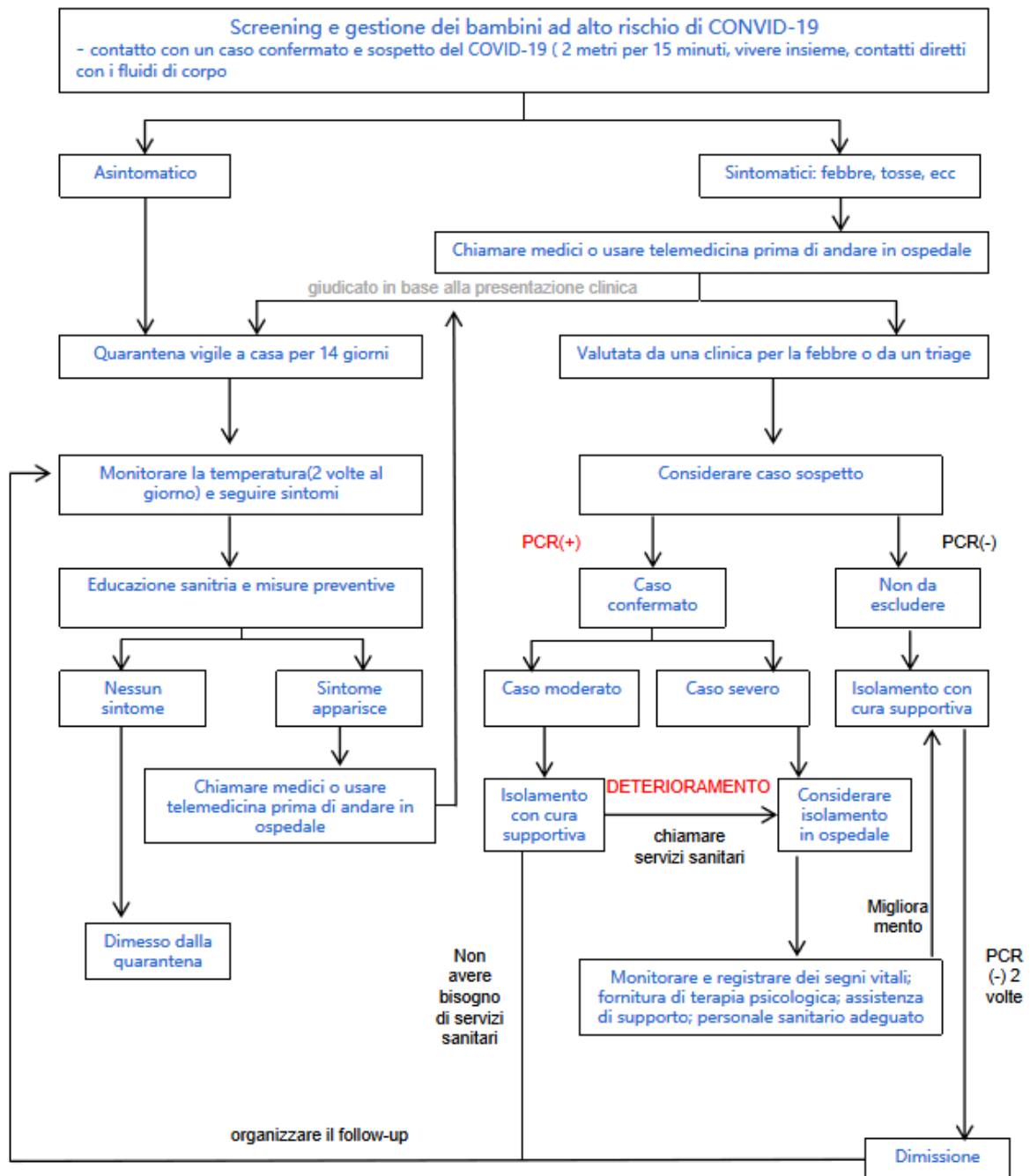


Figura 1 Screening e gestione dei bambini ad alto rischio di COVID-19

Bibliografia

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China. *N Engl J Med* 2019; 382: 727-33.
2. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-06.
3. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections—More Than Just the Common Cold. *JAMA* 2020; 323:707-08.
4. WHO. Naming the Coronavirus Disease (COVID-19) and the Virus That Causes It. Feb 11, 2020. [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it) (accessed March 16, 2020).
5. Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The Novel Coronavirus Originating in Wuhan, China: Challenges for Global Health Governance. *JAMA* 2020; 323: 709-10.
6. WHO. WHO characterizes COVID-19 as a pandemic. March 12, 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen> (accessed March 16, 2020).
7. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, et al. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med* 2020; published online Feb 13. doi: 10.1093/jtm/taaa021.
8. Wallinga J, Teunis P. Different epidemic curves for severe acute respiratory syndrome reveal similar impacts of control measures. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 509–16.
9. Kucharski AJ, Althaus CL. The role of superspreading in Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) transmission. *Euro Surveill* 2015; 20: 14-8.
10. Mills CE, Robins JM, Lipsitch M. Transmissibility of 1918 pandemic influenza. *Nature* 2004; 432: 904–06.
11. CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children—United States, February 12–April 2, 2020. *MMWR* 2020; 69: 422-26.
12. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323: 1239-42.
13. Cai J, Xu J, Lin D, et al. A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis* 2020; published online Feb 28. doi: 10.1093/cid/ciaa198.
14. Zhao S, Cao J, Qian L, et al. A Quality Evaluation of Guidelines on Five Different Viruses Causing Public Health Emergencies of International Concern. *Ann Transl Med* 2020; 8:500.
15. Schünemann HJ, Hill SR, Kakad M, et al. Transparent development of the WHO rapid advice guidelines. *PloS Med* 2007; 4: e119.
16. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924-26.
17. Yang K, Chen Y, Li Y, et al. can China master the guideline challenge? *Health Res Policy Sys* 2013; 11: 1.

18. The United Nations International Children's Emergency Fund (UNICEF). Convention on the Rights of the Child. 1989. <https://digitalcommons.ilr.cornell.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1007&context=child>
19. Li W, Zhou Q, Tang Y, et al. Protocol for the development of a rapid advice guidelines for management of children with SARS-CoV-2 infection. *Ann Palliat Med* 2020; published online Feb 21. doi: 10.21037/apm.2020.02.33.
20. WHO. WHO handbook for guideline development. 2014. <https://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js22083en/> (accessed March 16, 2020).
21. Chen Y, Yang K, Marušić A, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: the RIGHT statement. *Ann Intern Med* 2017; 166: 128-32.
22. Norris SL, Meerpohl JJ, Akl EA, et al. The skills and experience of GRADE methodologists can be assessed with a simple tool. *J Clin Epidemiol* 2016; 79: 150-8.
23. Wang Z, Zhou Q, Wang C, et al. A Rapid Review and Meta-Analysis. *Ann Transl Med* 2020; In press.
24. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323: 1061-69.
25. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet* 2020; 395: 912-20.
26. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, et al. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med.* 2020. published online Feb 13. doi: 10.1093/jtm/taaa021.
27. Lloyd-Smith JO, Galvani AP, Getz WM. Curtailing transmission of severe acute respiratory syndrome within a community and its hospital. *Proc Biol Sci* 2003; 270: 1979-89.
28. Kucharski AJ, Althaus CL. The role of superspreading in Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) transmission. *Euro Surveill* 2015; 20: 14-8.
29. Mills CE, Robins JM, Lipsitch M. Transmissibility of 1918 pandemic influenza. *Nature* 2004; 432: 904-6.
30. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020. published online Feb 28. doi:10.1056/NEJMoa2002032.
31. Linton NM, Kobayashi T, Yang Y, et al. Incubation period and other epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus infections with right truncation: a statistical analysis of publicly available case data. *J Clin Med.* 2020; 9: E538.
32. Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020. *Euro Surveill* 2020; 25: 2000062.
33. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med* 2020; 382: 1199-1207.
34. Zhou Q, Gao Y, Wang X, et al. Nosocomial Infections Among Patients with COVID-19, SARS and MERS: A Rapid Review and Meta-Analysis. *Ann Transl Med* 2020; In press.

35. Nussbaumer-Streit B, Mayr V, Dobrescu AI, et al. Quarantine alone or in combination with other public health measures to control COVID-19: a rapid review. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 4: CD013574.
36. Gao Y, Liu R, Zhou Q, et al. Application of Telemedicine During the Coronavirus Disease Epidemics: A Rapid Review and Meta-Analysis. *Ann Transl Med* 2020; In press.
37. Jin Y, Cai L, Cheng Z, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res.* 2020;7:4.
38. Maternal and Fetal Physician Professional Committee of the Chinese Physician Association of Obstetricians and Gynecologists. Expert advice on new coronavirus infections during pregnancy and puerperium. *Chin J Perinatal Med* 2020; 23: 73-79.
39. Chinese Medical Association Radiology Branch. Radiological diagnosis of novel coronavirus pneumonia: expert recommendations from the Chinese Medical Association Radiology Branch. *Chin J Radiol.* 2020. published online Feb 8. doi:10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2020.0001.
40. Mathews JD, Forsythe AV, Brady Z, et al. Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *BMJ* 2013; 346: f2360.
41. Lv M, Wang M, Yang Nan, et al. Chest Computed Tomography for the Diagnosis of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Rapid Review and Meta-Analysis. *Ann Transl Med* 2020; In press.
42. Shen K, Yang Y, Wang T, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr* 2020; published online Feb 7. doi: 10.1007/s12519-020-00343-7.
43. Chen Z, Fu J, Shu Q, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr* 2020; published online Feb 5. doi: 10.1007/s12519-020-00345-5.
44. Qiu H, Wu J, Hong L, et al. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020. 2020 Mar 25. doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30198-5
45. Holshue MG, Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, Feldt T, Green G, Green ML, Lescure FX, Nicastri E. Compassionate use of remdesivir for patients with severe COVID-19. *N Engl J Med.* 2020 Apr 10. doi: 10.1056/NEJMoa2007016
46. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020. published online Apr 29. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9.
47. Shi Q, Zhou Q, Wang X, et al. Potential Effectiveness and Safety of Antiviral Agents in Children with Coronavirus Disease 2019: A Rapid Review and Meta-Analysis. *Ann Transl Med* 2020; In press.
48. Wang J, Tang Y, Ma Y, et al. Efficacy and Safety of Antibiotic Agents in Children with COVID-19: A Rapid Review. *Ann Transl Med* 2020; In press.
49. Lu S, Zhou Q, Hang L, et al. Effectiveness and Safety of Glucocorticoids to Treat COVID-19: A Rapid Review and Meta-Analysis. *Ann Transl Med* 2020; In press.

50. ZM Chen, Fu JF, Q Shu, et al. Diagnosis and treatment recommendation for pediatric coronavirus disease-19. *J Zhejiang Univ (Med Sci)*, 2020, 49: 1.
51. Pediatric Branch of Guangdong Medical Association. Expert consensus on diagnosis and treatment of new coronavirus pneumonia in paediatrics of guangdong province. *Guangdong Med*, 2020, 41 (3) : 217-21.
52. Chinese society of pediatrics. Recommendations for diagnosis and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children (1 edition) . *Chinese journal of pediatrics*. 2020, 58 : 169-174.
53. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *medRxiv*, 2020;doi: 10.1101/2020.02.06.20020974.
54. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2001; 345: 747-55.
55. Desborough MJ, Miller J, Thorpe SJ, Murphy MF, Misbah SA. Intravenous immunoglobulin-induced haemolysis: a case report and review of the literature. *Transfus Med* 2014; 24: 219-26.
56. Listed NA. A guide to contraindications to childhood vaccinations. *Paediatrics & Child Health* 2000; 5:13-14.
57. Zhang J, Yang Y, Yang N, et al. Effectiveness of Intravenous Immunoglobulin for Children with Severe COVID-19: A Rapid Review. *Ann Transl Med* 2020; In press.
58. Chan S, Leung D, Chui H, et al. Parental response to child's isolation during the SARS outbreak. *Ambul Pediatr* 2007; 7: 401-04.
59. Chan SS, Leung DY, Wong EM, et al. Balancing infection control practices and family-centred care in a cohort of paediatric suspected severe acute respiratory syndrome patients in Hong Kong. *J Paediatr Child Health* 2006; 42: 20-27.
60. Luo X, Lv M, Wang X, et al. Supportive care for patient with respiratory diseases: an umbrella review. *Ann Transl Med* 2020; In press.
61. WHO. Guideline: Protecting, Promoting and Supporting Breast feeding in Facilities Providing Maternity and Newborn Services. 2017. <https://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/breastfeeding-facilities-maternity-newborn/en/>(accessed Mar.30.2020).
62. NHC. Department of Maternal and Child Health of National Health Council, Notice on strengthening maternal disease treatment and safe midwifery during the prevention and control of COVID-19. February 8, 2020. <http://www.nhc.gov.cn/fys/s3581/202002/4f80657b346e4d6ba76e2cfc3888c630.shtml>(accessed Mar.30.2020).
63. NCIRD. Interim Guidance on Breastfeeding for a Mother Confirmed or Under Investigation For COVID-19. March 17, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/specific-groups/pregnancy-guidance-breastfeeding.html>(accessed Mar.30.2020).
64. NCIRD. Division of Viral Diseases, Interim Considerations for Infection Prevention and Control of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Inpatient Obstetric Healthcare Settings. February 18, 2020. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/inpatient-obstetric-healthcare-guidance.html#anchor_1582067978854Interim(accessed Mar.30.2020).

65. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected. March 12, 2020. [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) (accessed Mar. 30, 2020).
66. AAP. Management of Infants Born to Mothers with COVID-19. April 2, 2020. <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/faqs-management-of-infants-born-to-covid-19-mothers> (accessed Mar. 30, 2020)
67. Yang N, Che S, Zhang J, et al. Breastfeeding of Infants Born to Mothers with COVID-19: A Rapid Review. *Ann Transl Med* 2020; In press.
68. Jefferson T, Del Mar CB, Dooley L, et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 7:CD006207.
69. Li W, Liao J, Li Q, et al. Public Health Education for Parents During the Outbreak of COVID-19: A Rapid Review. *Ann Transl Med* 2020; In press.
70. Clark H, Coll-Seck AM, Banerjee A, et al. A future for the world's children? A WHO–UNICEF–Lancet Commission. *The Lancet* 2020; 395: 605–08.
71. Wang G, Zhang Y, Zhao J, et al. Mitigate the effects of home confinement on children during the COVID-19 outbreak. *The Lancet* 2020; 395: 945–47

Appendice 1

Definizioni di base

1 Infezione asintomatica

Bambini che sono stati esposti a un caso confermato o sospetto del COVID-19, e sono risultati positivi al test per il COVID-19 senza manifestazioni di sintomi clinici e risultati anomali di imaging toracico (1, 2).

2 Caso confermato

Caso sospetto con almeno uno dei seguenti tipi di prove patogene (1):

- 1) Risultato positivo per il COVID-19 mediante test di reazione a catena trascrizione-polimerasi inversa (RT-PCR) per l'acido nucleico in campioni respiratori o di sangue o di feci.
- 2) Sequenziamento genico virale che mostra un'elevata omogeneità al COVID-19 in campioni respiratori o di sangue o di feci.

3 Contatto

Per contatto si intende una persona che è coinvolta in uno dei seguenti casi (1):

- 1) Soggiornare nello stesso ambiente vicino a un paziente con il COVID-19 (inclusi appartamenti, case, aule, riunioni).
- 2) Viaggiare insieme nelle immediate vicinanze (1 m) con un paziente con il COVID-19 in qualsiasi tipo di trasporto.
- 3) Esposizione diretta a fluidi o campioni corporei, compresi gli aerosol.

Finora non esistono criteri separati per il contatto specifico per i bambini.

4 Periodo di incubazione

Il periodo di incubazione si riferisce all'intervallo tra l'esposizione al COVID-19 e l'insorgenza del sintomo. Il periodo di incubazione del COVID-19 è di solito da 1 a 14 giorni, e nella maggior parte dei casi tra 3 e 7 giorni (3). Il periodo di incubazione più lungo osservato è stato di 24 giorni in uno studio (4).

5 Caso moderato

Bambini infettati dal COVID-19 che mostrano un'infezione delle vie respiratorie superiori (con febbre, tosse e/o affaticamento), senza manifestazione di polmonite (2,5).

6 Percorso di trasmissione

La via principale di trasmissione del COVID-19 è attraverso le goccioline respiratorie e il contatto (6). La trasmissione può avvenire attraverso l'aerosol quando si è esposti ad alte concentrazioni di aerosol in un ambiente relativamente chiuso per un lungo periodo di tempo (7) e per via fecale-orale (8). Non è stato ancora stabilito se la trasmissione può avvenire attraverso le vie urinarie, o dalla madre al neonato sia in utero (9), perinatalmente o attraverso il latte materno.

7 Quarantena

Se si chiede ai bambini di mettere in quarantena, devono rimanere a casa ed evitare di recarsi in un'area pubblica o di partecipare a riunioni sociali per 14 giorni dopo la data del sospetto contatto epidemico o dell'esposizione alla SARS-CoV-2. Inoltre, chi si prende cura di loro dovrebbe segnalare immediatamente qualsiasi sintomo di COVID-19 ai propri operatori sanitari. Quando è necessario il contatto, devono essere utilizzati adeguati dispositivi di protezione personale e pratiche igieniche (10,11).

8 Sindrome respiratoria acuta grave Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)

Un nuovo coronavirus (CoV) è un nuovo ceppo di coronavirus che non è stato precedentemente identificato negli esseri umani. Il virus che ha causato l'epidemia di malattia respiratoria individuata per la prima volta a Wuhan, in Cina, è denominato Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (12). Si tratta di un virus RNA avvolto appartenente al genere Betacoronavirus (13), con un diametro di 60-140nm. Le caratteristiche genetiche del SARS-CoV-2 sono diverse da quelle del coronavirus della sindrome respiratoria acuta grave (SARS-CoV) e del coronavirus della sindrome respiratoria del Medio Oriente (MERS-CoV) (13). Si suggerisce che il genoma della SARS-CoV-2 sia identico all'88% del genoma di due coronavirus simili alla SARS (bat-SL-CoVZC45 e bat-SL-CoVZXC21) (13). Il nome ufficiale dato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità alla malattia causata dalla SARS-CoV-2 è Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) (12).

9 Caso grave

Bambini con il COVID-19 che soddisfano i criteri della polmonite grave (come tachipnea, dispnea, difficoltà respiratorie, ipossiemia, cambiamento di coscienza o difficoltà di alimentazione) o di malattie critiche (come insufficienza respiratoria, shock settico o altre insufficienze d'organo che richiedono cure intensive) (5,14).

10 Caso sospetto (persona sotto investigazione)

Bambini che hanno avuto una storia di contatti con i pazienti del COVID-19 e che hanno una delle seguenti condizioni:

- 1) Qualsiasi malattia respiratoria virale acuta (febbre e/o sintomi respiratori) (1);
- 2) Altri sintomi come quelli gastrointestinali (vomito e/o diarrea) (4);
- 3) Risultati anormali di imaging toracico senza alcun sintomo (15).

Bibliografia

- 1 World Health Organization (WHO). Global Surveillance for human infection with novel coronavirus (2019-nCoV) Interim guidance. 2020 [https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-(2019-ncov)) (accessed Feb 27, 2020)
- 2 Shen K, Yang Y, Wang T, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr* 2020; published online Feb 20. [PMID: 32034659] doi: <https://xs.scihub.ltd/https://doi.org/10.1007/s12519-020-00343-7>
- 3 Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med* 2020; published online Jan 29. [PMID: 31995857] doi:10.1056/NEJMoa2001316
- 4 Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; published online Feb 28. [PMID: 32109013] doi:10.1056/NEJMoa2002032
- 5 World Health Organization (WHO). Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. 2020. [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) (accessed Mar 13, 2020)
- 6 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). How COVID-19 Spreads. 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/transmission.html> (accessed Mar 4, 2020)
- 7 National Health Commission of the People's Republic of China (NHC). New coronavirus pneumonia prevention and control program (7nd ed.) (in Chinese). 2020 <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989/files/ce3e6945832a438eaae415350a8ce964.pdf> (accessed Mar 3, 2020).
- 8 Xiao F, Tang M, Zheng X, et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology* 2020; published online Feb 20. [PMID: 32142773] doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.17.20023721>
- 9 Chen H, Guo J, Wang C, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet* 2020; 395: 809–15. [PMID: 32151335] doi:10.1016/S0140-6736(20)30360-3
- 10 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim Guidance for Preventing the Spread of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Homes and Residential Communities <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/guidance-prevent-spread.html> (accessed Mar 6, 2020)

- 11 World Health Organization (WHO). Home care for patients with suspected novel coronavirus (nCoV) infection presenting with mild symptoms and management of contacts. 2020 [https://www.who.int/publications-detail/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts](https://www.who.int/publications-detail/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-(ncov)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts) (accessed Feb 04, 2020)
- 12 World Health Organization (WHO). Naming the coronavirus disease (COVID-2019) and the virus that causes it. 2020 [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it) (accessed Mar 15, 2020)
- 13 Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; 395: 565-74. [PMID: 32007145] doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8
- 14 World Health Organization (WHO). Pocket book of hospital care for children: Guidelines for the management of common childhood illnesses. 2013. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/81170/9789241548373_eng.pdf;jsessionid=C5285C6B799D7D1036F9354B896D2C32?sequence=1 (accessed Mar 15, 2020)
- 15 Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020; 395: 514-23. [PMID: 31986261] doi:10.1016/S0140-6736(20)30154-9