

Guía rápida de consultas para el tratamiento de niños 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 Nurdianti²⁴, 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.

Introducción

La rápida expansión global de COVID-19 ha traído enormes desafíos a la seguridad de la salud pública y el sistema de servicios médicos de todo el mundo. El 12 de marzo de 2020, la OMS declaró COVID-19 como una pandemia mundial (1-6).

COVID-19 es un nuevo tipo de enfermedad infecciosa cuyo virus patógeno es SARS-CoV-2. Todas las poblaciones son susceptibles a la infección. Su número reproductivo básico R_0 se ha estimado en 3,3 (rango de entre 1,4 y 6,5), que es similar a SARS, pero más alto que MERS y la influenza (7-10). Hasta el día 15 de abril, se han diagnosticado alrededor de 2 millones de casos en todo el mundo, mientras la cifra precisa de los casos diagnosticados bajo 18 años es desconocida, pero se estiman que ocupan aproximadamente un 2% (11-12).

Las evidencias indican que, a diferencia de los adultos, el grupo familiar es la principal fuente de la infección por COVID-19 para los niños (13). La mayoría de los niños infectados son asintomáticos o solo tienen síntomas clínicos leves.

Las existentes políticas de la salud pública y guías de prácticas clínicas sobre COVID-19 se concentran en la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de los adultos, mientras que se presta poca atención a los de los niños, y pocas evidencias se basan en revisiones sistemáticas (14). Por lo tanto, el grupo de trabajo de la presente Guía, basándose en los principios y métodos para la elaboración de guía rápida de consultas para emergencias de salud pública, propuestos por la OMS, así como en las teorías de GRADE, ha desarrollado una guía rápida de consultas para el tratamiento de niños con COVID-19 (15-17), la cual se supone consultable para muchos países. El siguiente artículo se presenta de acuerdo con los RIGHT (Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare).

Métodos

Alcance y definiciones

Esta Guía se enfoca en niños y adolescentes infectados con SARS-CoV-2 menores de 18 años, incluyendo detección, diagnóstico, tratamiento y educación de los pacientes (18). Los usuarios objetivo de la presente guía son pediatras, farmacéuticos clínicos, médicos generales, enfermeros y otros personales encargados de la prevención y el control de COVID-19 para los niños, de todo tipo de hospitales generales, los infantiles y las clínicas primarias de todo el mundo. Las definiciones básicas sobre la terminología y las características epidémicas de COVID-19 se presentan en el *Apéndice 1*.

Formación del grupo de trabajo

La elaboración de la presente Guía empezó el 26 de enero de 2020. Se formaron 3 grupos con 67 miembros provenientes de 11 países. 1) Grupo de Elaboración (GE): formado por 39 expertos multidisciplinarios, incluidos médicos de enfermedades infecciosas,

neumólogos, expertos de la salud pública, farmacéuticos clínicos, metodólogos, enfermeros, economistas de la salud, médicos generales, expertos de derecho e investigadores de la salud global; 2) Grupo de Revisión Rápida (GRR): formado por 26 metodólogos y pediatras, cuyas funciones principales consisten en coleccionar las cuestiones clínicas, realizar rápida revisión sistemática y categorizar las evidencias según sus calidades; y 3) Grupo de Representantes de Pacientes (GRP): formado por 2 representantes de dos niños afectados, que votan las recomendaciones y comentarios de la presente Guía y realizan una retroalimentación sobre su texto. Se ha pedido a todos los participantes que completen un formulario de declaración de conflicto de intereses.

Proceso de elaboración de la Guía

Registro y protocolo de la Guía: La presente Guía está registrada en la Plataforma de Registro de Guías de Prácticas Internacionales (International Practice Guidelines Registry Platform, <http://www.guidelines-registry.org>, No.: IPGRP- 2020CN008), y el protocolo de la guía está publicado (19). La presente Guía se ha elaborado de acuerdo con el *Manual de la OMS para la Elaboración de las Guías*, y la redacción y el informe del texto completo cumple con RIGHT (Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare) (16,17,20,21).

Recolección y selección de cuestiones clínicas: Los miembros núcleo de la elaboración de la presente Guía (3 expertos en enfermedades respiratorias pediátricas y 1 metodólogo), tras estudios y debates, determinaron inicialmente 20 cuestiones, las cuales fueron enviadas por correo electrónico a los expertos para que las calificaran según su importancia y, de esta forma, seleccionaran las 10 cuestiones que la presente Guía tratan. El método de recolección y selección de las cuestiones clínicas se detalla en el plan.

Síntesis y evaluación de evidencia: A base de las cuestiones clínicas seleccionadas, el GRR desarrolló revisiones rápidas en apoyo de las recomendaciones. Como hay pocas investigaciones publicadas sobre COVID-19, para algunas cuestiones clínicas, el GRR ha introducido como evidencias indirectas las investigaciones sobre SARS, MERS e influenza. Las evidencias y recomendaciones se califican (tabla 1) (17,22) de acuerdo con métodos y principios GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) para formar la **Tabla de Recomendaciones** final (Evidence-to-Decision, EtD).

Formación de las recomendaciones: El GE y el GRP, a base de la Tabla de Recomendaciones, ofrecida por el GRR, participaron en dos rondas de encuestas de Delphi respectivamente en el día 24 y el 28 de febrero, a fin de votar las recomendaciones preliminares. En las dos se han obtenido en total 186 sugerencias. Teniendo en cuenta las preferencias y valores de los pacientes, así como los costos, beneficios y daños de las intervenciones, finalmente se formularon diez recomendaciones. Según la actualización

de las evidencias, la presente Guía se renovará en tiempo real en el sitio web oficial del Centro Nacional de Investigación de Medicina Clínica de Salud y Enfermedades de Niños (<https://www.chcmu.com/>) y la Plataforma de Registro de Guías de Prácticas Internacionales (International Practice Guidelines Registry Platform, <http://www.guidelines-registry.org/>)

Tabla 1 Calificación de la calidad de las evidencias y del grado de recomendación	
Calificación de la calidad de las evidencias	Descripción
Evidencias de calidad alta	Estamos muy seguros de que el efecto de estimación se acerca al efecto real.
Evidencias de calidad media	Tenemos bastante confianza en el efecto de estimación: Es probable que el efecto real esté cerca del efecto de estimación, sin descartar la posibilidad de que existen enormes diferencias.
Evidencias de calidad baja	Tenemos cierta confianza en el efecto de estimación: El efecto real puede ser sustancialmente diferente al efecto de estimación.
Evidencias de calidad muy baja	Tenemos poca confianza en el efecto de estimación: Es probable que el efecto real será sustancialmente diferente al efecto de estimación.
Grado de recomendación	Descripción
Alto	Las ventajas de la intervención superan notablemente a las desventajas o las desventajas de la intervención superan notablemente a las ventajas
Bajo	Las ventajas de la intervención pueden ser mayores que las desventajas, o las desventajas de la intervención pueden ser mayores que las ventajas, o la relación entre las ventajas y las desventajas no está clara.

Recomendaciones

Cuestión clínica 1: ¿Cuáles son los síntomas de los niños con COVID-19? Y ¿cuáles de los niños necesitan una evaluación adicional?

Recomendación 1: Los síntomas más comunes de COVID-19 en niños son fiebre y / o tos, mientras que vómitos y diarrea ocurren con menos frecuencia. Los cuidadores deben prestar especial atención a los niños que hayan tenido contacto con casos diagnosticados de COVID-19 (Recomendación de grado bajo, evidencias de calidad media).

Razones fundamentales

Conocer bien los síntomas más comunes de COVID-19 en niños facilita a que los cuidadores y los médicos clínicos descubran rápidamente los casos sospechosos. En contraste con los adultos, los niños contagiados con SARS-CoV-2 tienen más probabilidades de presentar solo síntomas leves, con aproximadamente un 1/5 de asintomáticos. Menos de la mitad tienen fiebre o tos, y un 1/3 tienen simultáneamente fiebre y tos, mientras que solamente pocos tienen vómitos y diarrea.

Resumen de evidencias

Nuestra revisión rápida incluye 49 estudios (25 informes sobre casos diagnosticados, 23 sobre series de casos y 1 estudio de cohorte), con 1667 niños infectados. Los resultados muestran que un 83% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 78%, 88%) de los niños infectados son caso de grupo familiar, entre los cuales un 48% (95%CI 39%~56%) tienen fiebre, un 39% (95%CI 30%~48%) tienen tos, un 30% (95%CI 18%~42%) tienen simultáneamente fiebre y tos, y un 19% (95%CI 14%~23%) son asintomáticos. Solo un 3% (95%CI 2%~4%) de los niños tienen síntomas graves. Un 7% (95%CI 5%~9%) y un 6% (95%CI 4%~9%) de los niños infectados tienen diarrea, náusea, vómitos y otros síntomas digestivos (23).

Cuestión clínica 2: ¿Cómo gestionan a los niños que han tenido contacto con pacientes con COVID-19?

Recomendación 2: Los niños que han tenido contacto con pacientes con COVID-19, en caso de no presentar síntomas, deben recibir un confinamiento en casa para observación durante 14 días, durante los cuales los niños deben seguir con sus estudios y los cuidadores se encargan de su salud psicológica. En caso de cualquier síntoma, se debe consultar, por teléfono o por internet, al sistema de salud y / o médicos de familia (la forma concreta varía según políticas sanitarias y médicas de cada país). (Recomendación de grado bajo, evidencias de calidad baja)

Razones fundamentales

Las gotitas respiratorias y el contacto directo son las principales vías de transmisión del SARS-CoV-2, del cual el riesgo de la infección nosocomial es muy alto (24). El pronóstico de COVID-19 es favorable para los niños, causándoles raras veces la muerte, por lo cual los cuidadores pueden explicarles a los niños lo que está pasando, las causas del confinamiento y su duración, mientras les ayudan a desarrollar actividades

beneficiosas cotidianas. Mediante consultas por teléfono o por internet, los médicos de familia o los clínicos pueden sugerir más tratamientos según los síntomas concretos de cada niño. Evidencias demuestran que el período de incubación de los niños con COVID-19 puede ser más largo que el de los adultos (14).

Resumen de evidencias

El número reproductivo básico R_0 de COVID-19 (rango de 1,4 a 6,5) es más o menos similar al de SARS (rango de 1,5 a 5), pero más alto que MERS (rango de 0,3 a 0,8) y la influenza (rango de 2 a 3) (26-29). Hasta la actualidad, la mayoría de los niños infectados de SARS-CoV-2 presentan solamente síntomas leves o son asintomáticos (23). El período de incubación para los infectados adultos suele ser de 2 a 14 días (30-33). Una revisión rápida de la infección por coronavirus nosocomial incluye 40 estudios (informes de casos y series de casos) con 22.519 pacientes, sin encontrar evidencias directas sobre niños. Entre los pacientes arriba mencionados, las proporciones de la infección nosocomial precoz de COVID-19, SARS y MERS son respectivamente un 44% (95% CI: 0.36 - 0.51), un 36% (95% CI: 0.23 - 0.49) y un 56% (95% CI: 0.08 - 1.00)(34). Una revisión rápida sobre los estudios de modelos indicó que, en comparación con los casos sin cuarentena, la cuarentena de las personas que han tenido contacto con casos diagnosticados o sospechosos reducirá entre un 44% y un 81% de casos diagnosticados y entre un 31% y un 63% de las muertes (35). Una revisión rápida de la aplicación de la telemedicina durante las epidemias de coronavirus incluye nueve estudios transversales con 100.659 consultas. Según este estudio, durante la epidemia de COVID-19, las personas se preocupan más por los síntomas (64,2%), la situación epidémica y las medidas de salud pública (14,5%), así como los problemas psicológicos (10,3%). Durante la epidemia de SARS, las proporciones de personas que solicitaron consulta por síntomas, prevención y terapia y problemas psicológicos fueron respectivamente el 35.0%, el 22.0% y el 23.0%. La telemedicina puede ser útil para evaluar a los pacientes sospechosos y brindarles asesoramiento, pero hay que tener en cuenta las capacidades limitadas de la telemedicina en cuanto a hacer seguimiento a los consultantes, y las dificultades para identificar a todos los casos sospechosos (36).

Cuestión clínica 3: ¿Debería usarse la tomografía computarizada (TC) para el diagnóstico y monitoreo de niños con COVID-19?

Recomendación 3: la tomografía computarizada (TC) no debe usarse de forma rutinaria en el diagnóstico de COVID-19 en niños, aunque puede ser útil para evaluar la gravedad de los niños afectados (Recomendación de grado alto, evidencias de calidad baja).

Razones fundamentales

El examen radiológico se utiliza ampliamente en el diagnóstico de COVID-19 en adultos y se recomienda en muchas guías de COVID-19 (37-39). Los estudios han demostrado que los síntomas de COVID-19 en los niños suelen ser leves y, por lo tanto, no están asociados con ningún cambio específico en los resultados de la tomografía computarizada (TC). Si bien los beneficios de la tomografía computarizada como herramienta de diagnóstico en niños con COVID-19 son inciertos, existen evidencias de alta calidad de que la tomografía computarizada tiene efectos riesgosos en los niños (40). Después de

examinar las ventajas y desventajas de la tomografía computarizada (TC), sugerimos no usarla rutinariamente en niños sospechosos de COVID-19. Si surge más evidencia sobre el papel de la TC en niños con síntomas graves, la tomografía computarizada puede ser útil para evaluar la gravedad de la enfermedad.

Resumen de evidencias

Nuestra revisión rápida incluye 104 estudios (83 estudios de series de casos y 21 informes de casos) provenientes de 5694 pacientes. Todos los estudios utilizan la tomografía computarizada como herramienta de diagnóstico para pacientes con COVID-19. Entre ellos, solamente siete estudios se han enfocado en niños con COVID-19. Tomando los resultados de la reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa (RT-PCR) como referencia, el metaanálisis muestra que la sensibilidad general de la tomografía computarizada del tórax en todos los pacientes, independientemente de la edad, es de un 99% (IC de un 95%: 97% a un 100%). Sin embargo, en los niños la sensibilidad de la TC es solo de un 66% (IC de un 95%: 11% a un 100%). Las opacidades de vidrio esmerilado (GGO) se encuentran en un 75% (IC 95%: 68% a 82%) de los pacientes y es la manifestación de imagen más común de ellos. La probabilidad de afección pulmonar bilateral es de un 84% (IC de un 95%: 81% a un 88%). Por lo tanto, es probable que el papel de la tomografía computarizada de tórax en el diagnóstico de niños con COVID-19 será limitado (41).

Cuestión clínica 4: ¿Se recomienda el uso de medicamentos antivirales como ribavirina, interferón, remdesivir (GS-5734), lopinavir / ritonavir u oseltamivir para tratar a niños con COVID-19?

Recomendación 4: Los medicamentos antivirales para tratar COVID-19 en niños solo deben usarse en el contexto de ensayos clínicos (Recomendación de grado alto, evidencias de calidad baja).

Razones fundamentales

La mayoría de las enfermedades virulentas son enfermedades autolimitadas que no requieren una terapia antiviral específica. Algunas guías recomiendan medicamentos antivirales como lopinavir / ritonavir (LPV / r), interferón (IFN), arbidol e hidroxicloroquina para tratar COVID-19 (38,42,43). En China, casi todos los pacientes con COVID-19 han recibido la terapia antiviral (44). Sin embargo, no hay evidencia de la efectividad de la terapia antiviral en niños con COVID-19. Los estudios publicados han demostrado que LPV / r no son efectivos contra COVID-19, y la eficacia de Remdesivir sigue siendo polémica (45-46).

Resumen de evidencias

Nuestra revisión rápida incluye 23 estudios (seis ensayos controlados aleatorios y 17 estudios de cohorte), con un total de 6008 pacientes. Ninguno de los estudios atañe a evidencia directa en niños con COVID-19. En adultos con COVID-19, el uso de lopinavir / ritonavir no tuvo ningún efecto de reducir la mortalidad (riesgo relativo [RR] = 0,77, IC 95%: 0,45 a 1,30) y de elevar la probabilidad de tener una prueba de PCR negativa (RR = 0,98, 95 IC%: 0,82 a 1,18). Arbidol no tuvo ningún beneficio en la probabilidad de tener una prueba de PCR negativa (RR = 1,27; IC del 95%: 0,93 a 1,73). La

hidroxicloroquina fue eficaz para promover la mitigación de las anomalías radiográficas (RR = 1,47, IC 95%: 1,02 a 2,11) y disminuir la duración de la fiebre (diferencia de medias ponderada [DMP] = - 0,90 días, IC 95%: -1,48 a -0,31), pero no se asoció con la probabilidad de resultados negativos de PCR (RR = 0,93; IC del 95%: 0,73 a 1,18). Tampoco ha habido diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de reacciones adversas entre los pacientes que recibieron los medicamentos antivirales mencionados y los respectivos grupos de control (47).

Cuestión clínica 5: ¿Se recomienda el uso de antibióticos para tratar a niños con COVID-19?

Recomendación 5: Los antibióticos no deben usarse en niños con COVID-19 si no hay evidencia de coinfección bacteriana (Recomendación de grado alto, evidencias de calidad media).

Razones fundamentales

Los antibióticos generalmente no se recomiendan para infecciones virales, excepto para pacientes con infecciones bacterianas concurrentes o secundarias. Las guías correspondientes para COVID-19 comúnmente no recomiendan el uso de antibióticos, especialmente antibióticos de amplio espectro. Entre los casos de COVID-19, los infectados de bacterias secundarias (como *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*) fueron del 1,0% al 27,3%, mientras que la proporción de pacientes que recibieron antibióticos varió del 13% al 100%. En la fase inicial de los pacientes con SARS, el uso de los medicamentos antibióticos causa probablemente disbacteriosis.

Resumen de evidencias

Nuestra revisión rápida incluye seis estudios (cinco series de casos y un estudio de cohorte) con 626 pacientes sobre la eficacia de los antibióticos para pacientes infectados con coronavirus, y 33 estudios sobre la situación actual del uso de antibióticos y las coinfecciones bacterianas en 3203 pacientes con COVID-19. No ha habido evidencia directa con respecto a la eficacia de los antibióticos para niños con COVID-19. En 349 adultos con MERS en estado crítico, la terapia con macrólidos no se asoció de forma independiente con una diferencia significativa en la mortalidad a los 90 días (odds ratio [OR] ajustado = 0,84, IC 95% 0,47, 1,51) y aclaramiento de ARN MERS-CoV (razón de riesgo ajustada [HR] = 0,88; IC del 95%: 0,47 a 1,64) en comparación con el grupo de control. En los 14 pacientes de SARS con infección secundaria, los antibióticos son efectivos para aliviar los síntomas (50.0%) y reducir el número total de leucocitos (61,5%), lo que respalda el uso de antibióticos cuando se confirma la coinfección bacteriana. Los estudios en niños con COVID-19 indicaron que la proporción de uso de antibióticos varió del 19,4% al 100%, a pesar de la falta de evidencia etiológica, y los tipos más comunes son meropenem y linezolid. Además, 29 estudios en adultos con COVID-19 revelaron que la tasa de recibir los antibióticos es del 13,2% al 100% y los tipos más comunes fueron quinolonas, cefalosporinas y macrólidos. Sin embargo, solo del 1,0% al 27,3% de los pacientes tenían coinfecciones bacterianas; los patógenos más comunes fueron los bacilos gramnegativos como *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* (48).

Cuestión clínica 6: ¿Se recomienda el uso de glucocorticosteroides sistémicos para tratar a niños con COVID-19 de síntomas graves?

Recomendación 6: los glucocorticoides sistémicos no deben usarse de manera rutinaria en niños con COVID-19 (Recomendación de grado alto, evidencias de calidad baja). Solo se puede usar la terapia con glucocorticoides sistémicos de baja dosis y de corta duración para niños con COVID-19 de síntomas graves en el contexto de ensayos clínicos (Recomendación de grado bajo, evidencias de calidad muy baja).

Razones fundamentales

Los glucocorticoides sistémicos son medicamentos antiinflamatorios altamente efectivos, pero su uso en infecciones virales respiratorias graves sigue siendo polémico. La evidencia ha demostrado que los glucocorticoides sistémicos pueden no tener ningún beneficio contra los casos graves de COVID-19, SARS o MERS, y pueden producir efectos secundarios graves como la necrosis de la cabeza femoral después de administraciones de dosis altas.

Resumen de evidencias

Nuestra revisión rápida incluye 23 estudios (un ECA, 22 estudios de cohorte) con 13.815 pacientes. No ha habido evidencia directa de niños con COVID-19. En adultos con COVID-19, el uso de glucocorticoides sistémicos no redujo la mortalidad (RR = 2,00, IC 95%: 0,69 a 5,75) o la duración de la inflamación pulmonar (DMP = -1 día, IC 95%: -2,91 a 0,91). En pacientes con SARS, los glucocorticoides tampoco redujeron la mortalidad (RR = 1,52, IC 95%: 0,89 a 2,60), ni la duración de la fiebre (DMP = 0,82 días, IC 95%: -2,88 a 4,52) o la duración de la absorción de inflamación pulmonar (DMP = 0,95 días, IC 95%: -7,57 a 9,48). El uso de la terapia con glucocorticoides sistémicos prolongó la duración de la estancia hospitalaria en pacientes con COVID-19 (DMP = 2,43 días, IC 95%: 1,42 a 3,43), SARS (DMP = 6,83 días, IC 95%: 1,48 a 12,17) y MERS (DMP = 6,30 días, IC 95%: 2,36 a 10,24). El uso a largo plazo de dosis altas de glucocorticoides aumentó el riesgo de reacciones adversas en pacientes con SRAS tales como coinfecciones (RR = 3,52, IC 95%: 2,33 a 5,32) (49).

Cuestión clínica 7: ¿Se recomienda el uso de la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) para tratar a niños con COVID-19 de síntomas graves?

Recomendación 7: La inmunoglobulina intravenosa (IGIV) no debe usarse para tratar a niños con COVID-19 de síntomas graves (Recomendación de grado alto, evidencias de calidad baja).

Razones fundamentales

La IVIG es un tratamiento alternativo para niños con agammaglobulinemia y un tratamiento efectivo para la enfermedad de Kawasaki. Varias guías recomiendan IVIG para pacientes graves con COVID-19 (50-52). Un tercio de los pacientes con COVID-19 grave han recibido IVIG en China (53). A diferencia del plasma convaleciente de pacientes con COVID-19, IVIG no contiene el anticuerpo neutralizante de SARS-CoV-2 (54). La evidencia muestra que el uso de IVIG para tratar pacientes con SRAS grave no tiene beneficios significativos. Sin embargo, la IGIV puede aumentar el riesgo de enfermedades transmitidas por transfusión y conduce a un retraso en la vacunación (55,56). Además, el costo del tratamiento con IVIG es alto.

Resumen de evidencias

Nuestra revisión rápida incluye seis estudios (un ECA, 4 series de casos y un informe de caso) con 198 pacientes. No ha habido evidencia directa de niños con COVID-19. La supervivencia de pacientes adultos con COVID-19 con SDRA no mejoró mediante el uso de IVIG (P = 0,051). En adultos con SARS grave, la IGIV no redujo la mortalidad (el 18,1% frente al 23,8%) o el riesgo de coinfecciones nosocomiales (el 65,2% frente al 52,4%) en comparación con el grupo control, y no hubo diferencias significativas en la incidencia de nosocomial infección entre pacientes con ALI (el 50.0% vs. el 38.5%) y ARDS (el 81.8% vs. el 75.0%) (57).

Cuestión clínica 8: ¿Cuál es el tratamiento de apoyo adecuado para niños con COVID-19 de síntomas graves?

Recomendación 8: Se sugieren las siguientes formas de tratamiento de apoyo para niños con COVID-19 de síntomas graves: asegurar un número suficiente de personal de atención médica (Recomendación de grado bajo, evidencias de calidad baja); monitorear y registrar sistemáticamente los signos vitales (Recomendación de grado bajo, evidencias de calidad baja); uso de cuidados de apoyo para síntomas respiratorios y cardiovasculares de acuerdo con las necesidades clínicas (Recomendación de grado bajo, evidencias de calidad baja); y proporcionar intervenciones psicológicas a los niños y sus familias cuando sea necesario (Recomendación de grado bajo, evidencias de calidad baja).

Razones fundamentales

Los tratamientos de apoyo forman parte importante y efectiva del tratamiento de niños con enfermedades respiratorias. La mayoría de los pacientes de síntomas graves son tratados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), de ahí que la dotación de personal adecuada es crucial. El monitoreo de los signos vitales es fundamental para permitir una intervención oportuna en el caso de insuficiencia respiratoria. Para los pacientes críticos, la reducción de la mortalidad sigue siendo la máxima prioridad. Por lo tanto, en niños que no responden debidamente a la oxigenoterapia suplementaria, se debe proporcionar asistencia respiratoria de inmediato. También es importante apoyar la circulación y el equilibrio de líquidos. Debido al impacto de estas intervenciones y el entorno en el que se realizan, es importante organizar actividades de aprendizaje apropiadas (por ejemplo, lecturas infantiles) e intervenciones psicológicas. También es de vitalidad apoyar a los padres, por lo que los proveedores de atención médica deben comunicarse regularmente con ellos (58-59).

Resumen de evidencias

Nuestra revisión general incluye 18 revisiones sistemáticas y metaanálisis con COVID-19, SARS, MERS e influenza. Los resultados muestran que la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) redujo la mortalidad en pacientes con H1N1 (virus de la influenza A subtipo H1N1) en un 25% -72% en comparación con el grupo control, pero no ha habido diferencias estadísticamente significativas en la reducción de la mortalidad en pacientes con SDRA. Además, la revisión general mostró que el aumento del personal de enfermería registrado se asoció con una menor mortalidad en las UCI (OR = 0,91, IC 95%, 0,86-0,96), en pacientes quirúrgicos (OR = 0,84, IC 95%, 0,80-0,89) y en pacientes médicos (OR = 0,94, IC 95%, 0,94-0,95). La intensificación de la monitorización de los

signos vitales intermitentes se asoció con una reducción moderada en el riesgo de muerte en comparación con la atención habitual (OR = 0,78, IC 95%, 0,61-0,99). Además, la revisión general mostró que el impacto psicológico de la cuarentena es amplio, sustancial y puede ser duradero. Las autoridades deben poner en cuarentena a las personas por un tiempo no mayor al requerido, proporcionar una justificación clara para la cuarentena e información sobre los protocolos, y garantizar los suministros suficientes (60).

Cuestión clínica 9: ¿Madres infectadas con COVID-19 pueden continuar amamantando?

Recomendación 9: Las madres que tienen SARS-CoV-2 deben continuar amamantando si el estado de salud se lo permite (Recomendación de grado alto, evidencias de calidad baja). Deben tomarse medidas de protección antes del contacto con el bebé (Recomendación de grado alto, evidencias de calidad baja). Si la madre se encuentra en confinamiento y, por lo tanto, separada de su bebé, se recomienda amamantar con la leche materna extraída a su bebé (Recomendación de grado alto, evidencias de calidad baja).

Razones fundamentales

La OMS y otras instituciones prestigiosas señalan que la leche materna, con muchos beneficios, es el mejor alimento para los lactantes (61). Algunas guías actuales recomiendan que las madres infectadas interrumpan la lactancia, mientras que otras lo apoyan (62-27). Como SARS-CoV-2 se transmite principalmente a través de las gotitas respiratorias en el aire y el contacto y, según los presentes estudios, generalmente los niños con COVID-19 cursan la enfermedad de forma asintomática y síntomas leves, aún no ha habido ninguna evidencia de que SARS-CoV-2 pueda transmitirse a través de la leche materna. Así que la lactancia materna puede otorgar más beneficios que el riesgo de infección. Las madres infectadas con COVID-19 pueden reducir el riesgo de la transmisión del virus a su bebé durante el amamamiento, tomando precauciones como lavarse las manos con frecuencia y usar mascarillas.

Resumen de evidencias

Nuestra revisión rápida incluye 6 estudios (5 reportes de caso y 1 serie de casos) y 58 madres lactantes. Entre ellas, 13 muestras procedentes de la leche materna de las madres con COVID-19 han dado negativo en la prueba de ácido nucleico del SARS-CoV-2. No ha habido evidencia directa de que SARS-CoV-2 pueda transmitirse a través de la leche materna. Un estudio de serie de casos incluye a 42 madres con influenza, quienes han tomado las precauciones antes de amamantar a su bebé (la higiene de las manos y el uso de las mascarillas). Durante un mes de seguimiento, ningún neonato se ha contagiado de influenza (67). Según los resultados de una revisión sistemática, el uso de las mascarillas y la higiene de las manos (mascarilla OR =0,32, 95%CI 0,26~0,3) y la higiene de las manos OR= 0,54, 95%CI 0,44~0,67) reducen el riesgo de propagación de los virus respiratorios a través de gotas y contacto (68).

Cuestión clínica 10: ¿Cómo pueden informarse los padres de las informaciones sobre SARS-CoV-2?

Recomendación 10: Los padres deben informarse a través de los sitios web oficiales de las organizaciones de prestigio como la OMS y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), u otras fuentes reconocidas por estas autoridades, en vez de recurrir a Internet o a la búsqueda de las redes sociales (Recomendación de grado alto, evidencias de calidad baja).

Razones fundamentales

Debido a su tendencia epidémica y la incertidumbre de la evolución del virus, el brote de COVID-19 u otras nuevas epidemias suelen provocar cierto pánico colectivo. En las redes sociales abundan informaciones poco serias acerca de la pandemia y su prevención. Según los estudios, son más fiables los datos publicados por el gobierno o las organizaciones prestigiosas. Tanto la OMS como los sitios web oficiales de CDC de muchos países actualizan de manera sincrónica los datos de la pandemia y las medidas de prevención. Los representantes legales de los menores deben proporcionarles información basada en evidencia sobre COVID-19 y ayudarlos a aplicar las medidas preventivas e higiénicas. Las últimas informaciones proporcionadas por dichos sitios web oficiales servirán como importante referencia para la planificación de las actividades como viajes familiares o estudios en el extranjero.

Resumen de evidencias

Nuestra revisión rápida incluye 24 estudios de la educación sanitaria, entre los cuales 6 de ellos son encuestas anónimas en línea sobre COVID-19, en que participaron 15869 personas; 18 de ellos tratan de SARS y MERS, con más de 20000 encuestados (69). No ha habido evidencia directa sobre la educación sanitaria por parte de los padres tras el brote de COVID-19. Muchos estudios señalan que el público no sabe cómo tratar la aparición repentina de las epidemias. Varias encuestas sugieren que la gente se comporta bien con respecto a COVID-19, de acuerdo con el análisis CAP (Conocimientos Actitudes y Prácticas), pero sigue siendo necesario mejorar la educación sanitaria de la población. Un estudio sugiere que durante las primeras etapas del brote de la pandemia ya aparecen el miedo y el estigma social hacia los habitantes potencialmente infectados con el SARS, lo cual se debe a la gran cantidad de noticias reportadas por los medios de todo el mundo en la televisión e Internet sobre el epicentro de la pandemia. Un estudio señala que los medios de comunicación han exagerado los riesgos de la enfermedad, en comparación con las otras amenazas para la salud pública más comunes. Dos estudios han demostrado que es más precisa la información proporcionada por los sitios web sin fines de lucro, los gubernamentales y los académicos. Cinco estudios señalan que los turistas religiosos carecen de conocimientos sobre MERS durante el brote de la epidemia, quienes necesitan encuestas y educación sanitarias. Tres estudios de China indican que, a través de la intervención de la educación sanitaria, se ha aumentado la conciencia colectiva sobre la prevención de SARS o MERS, y se han mejorado los comportamientos de salud.

Véase la Figura 1 que muestra el diagrama de flujo del cribado y manejo para los grupos de alto riesgo ante COVID-19, acordados por los profesionales sanitarios.

Discusión

Conclusión

La población objeto de estudio de la presente Guía incluye niños y adolescentes menores de 18 años, cuyo contenido demuestra las diferencias entre niños y adultos infectados por COVID-19, en el sentido del diagnóstico y la evaluación, el tratamiento y manejo, teniendo en cuenta las necesidades distintas según la edad del niño: 1=Diagnóstico y evaluación: dado que los síntomas clínicos que presentan los niños son relativamente más leves que los adultos, sin mucha particularidad, se recomiendan el confinamiento domiciliario y el seguimiento, y no se realiza el TAC como la prueba habitual de imagen para el diagnóstico de los niños con COVID-19; 2=Tratamiento: actualmente no existe evidencia directa sobre la eficacia de los medicamentos antivirales, antibacterianos, hormonas e IVIG para el tratamiento de los niños con COVID-19, la evidencia indirecta de SARS y MERS tampoco demuestra la eficacia del medicamento. Teniendo en cuenta los posibles efectos secundarios, la disponibilidad de los recursos, las preferencias de los pacientes y otros factores, el equipo de la presente guía no recomienda ninguno de los medicamentos, sino que prioriza el tratamiento de apoyo, especialmente el tratamiento de apoyo psicológico infantil, como recomendación fuerte; 3=Lactancia materna: para los lactantes y niños pequeños, recomendamos continuar con la lactancia materna, tras haber sopesado los pros y los contras; 4=Manejo: el confinamiento comunitario y domiciliario es una medida de prevención importante en caso de brotes epidémicos. El no acudir a los centros de atención médica si no es imprescindible y el evitar desplazamientos innecesarios reducirá el riesgo de infectarse y propagar el COVID-19. Se recomienda que se les realice a los niños la evaluación y triaje por vía telefónica o por Internet, a fin de mejorar el uso racional de los recursos del sistema sanitario y reducir las infecciones nosocomiales; 5 = Educación sanitaria del paciente: La presente guía enfatiza la importancia de que los padres obtengan las informaciones fiables de salud y de conocimiento científico a través de fuentes oficiales, y señala que los padres tienen la obligación de educar a los niños sobre el conocimiento basado en evidencia de COVID-19.

Divulgación y aplicación

1) La presente Guía se publicará en varios idiomas como inglés, chino, coreano, japonés, etc.; 2) La Guía se divulgará a través del Centro de Cooperación de Implementación de Guías y Traslación del Conocimiento de la OMS, así como la Red Internacional de Guías; 3) El equipo de la guía ha creado una entrada especial en el sitio web oficial del Centro Nacional de Investigación Clínica para la Salud del Niño, con el objetivo de almacenar y compartir toda información relevante, así como obtener la retroalimentación de los usuarios para las futuras actualizaciones; 4) Desarrollar guías para pacientes en línea o folletos informativos basándose en la presente Guía, para que los pacientes pediátricos y sus cuidadores se informen mejor del manejo de los niños con COVID-19; 5) Teniendo en cuenta las diferencias en cuanto al sistema sanitario de cada país, su nivel de suficiencia, viabilidad e igualdad de los recursos sanitarios, así como otros factores, ayudaremos a los otros países o regiones a adaptar la Guía según convenga.

Ventajas y desventajas

La presente Guía tiene las siguientes ventajas: 1) Es la primera guía basada en evidencia para el manejo de niños infectados con COVID-19, siguiendo la “Guía para la elaboración de directrices” de la OMS y la metodología de Revisiones Rápidas; 2) Las recomendaciones aportadas por esta Guía están respaldadas por una revisión rápida independiente, y su elaboración se basa en una guía de COVID-19 anteriormente publicado; 3) Dado que una gran cantidad de estudios originales se publicaron en chino o inglés durante las primeras etapas del brote del coronavirus, nuestra guía ha tenido en cuenta evidencias relativamente abundantes.

Limitaciones: 1) Se han detectado relativamente pocos casos confirmados de niños con COVID-19, por lo que hay poca evidencia de alta calidad. A medida que surjan nuevas evidencias, es posible que cambien las presentes conclusiones; 2) La mayor parte de las evidencias proviene de los adultos infectados con COVID-19, o de la suposición de otras infecciones virales. Los niños difieren de los adultos en fisiología, mente, psicología y socialización, por lo que el impacto del confinamiento estricto puede ser distinto para ellos. Las recomendaciones de nuestra Guía siempre hacen hincapié en estandarizar el tratamiento médico y evitar el sobretratamiento.

Futuras líneas de investigación

Recientemente, la OMS, UNICEF y *The Lancet* han instado a que las futuras investigaciones se centren en los niños, especialmente en el campo de la salud mental infantil durante la pandemia mundial de COVID-19 (70, 71). Según las recomendaciones y la evidencia de la presente guía, creemos que existen las siguientes futuras líneas de investigación:

- ¿Cómo es la infectividad en los niños (R0, carga viral, anticuerpos séricos), en comparación con la de los adultos?
- Tras haber estado en contacto con los infectados con COVID-19, ¿en qué circunstancias deben someterse los niños al test PCR de SARS-CoV-2?
- ¿Cómo son la seguridad y la eficacia de los medicamentos antivirales para los niños con COVID-19?
- ¿Cómo son la seguridad y la eficacia del glucocorticoide (pequeñas dosis y curso corto) para los niños?
- ¿Puede tener consecuencias psicológicas el confinamiento en los pacientes pediátricos con COVID-19?
- ¿El departamento de sanidad debe cerrar las escuelas? ¿Cómo afecta el cierre de las escuelas a los alumnos y el control de la enfermedad?

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 (lzujbky-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/>.

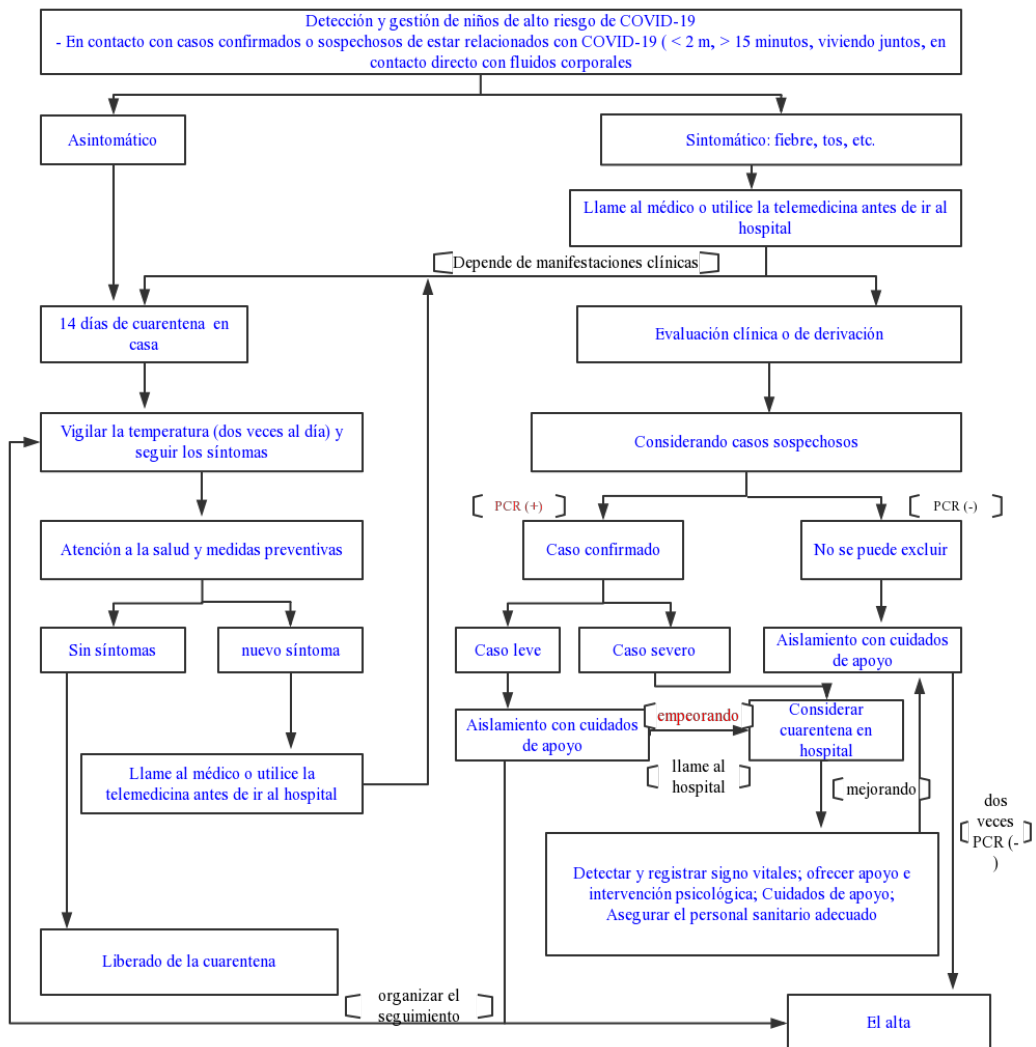


Figura 1 Detección y gestión de niños de alto riesgo de COVID-19

Bibliografía

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.

Apéndice 1

Terminología

1. Infección asintomática

Niños que han estado expuestos a un caso confirmado o sospechoso de COVID-19, y se les da positivo por SARS-CoV-2 sin manifestaciones de síntomas clínicos ni hallazgos anormales de imágenes torácicas (1, 2).

2. Caso confirmado

Caso sospechoso con al menos uno de los siguientes tipos de evidencia patógena (1):

- 1) Resultado positivo en las pruebas de ácido nucleico viral para SARS-CoV-2 a través de la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR).
- 2) Secuenciación del gen viral que muestra una alta homogeneidad al SARS-CoV-2 en muestras respiratorias o de sangre o heces.
- 3) Resultado positivo de los anticuerpos IgM e IgG; los anticuerpos IgG pasan de ser negativos a ser positivos, o bien se multiplica por 4 y más durante el período de recuperación en comparación con el agudo.

3. Contacto

El contacto se define como una persona que está involucrada en cualquiera de los siguientes (1):

- 1) Permanecer en el mismo espacio confinado con el paciente con COVID-19 (incluidos apartamentos, casas, aulas, reuniones, etc.)
- 2) Viajar juntos en proximidad (dentro de 1 metro) con el paciente con COVID-19 en cualquier medio de transporte.
- 3) Expuesto directamente a la sangre, fluidos corporales, secreciones, excrementos, aerosol u otras muestras del paciente con COVID-19.

Hasta el momento no ha habido criterios determinados específicamente para los niños.

4. Período de incubación

El período de incubación se refiere al intervalo entre el contacto con COVID-19 y la aparición de las manifestaciones clínicas. El período de incubación de COVID-19 suele ser de 1 a 14 días, y en la mayoría de los casos, entre 3 y 7 días (3). Hasta el momento el período de incubación más largo observado ha sido de 24 día (4).

5. Caso leve

Pacientes que presentan infección del tracto respiratorio superior (con fiebre, tos y/o fatiga), sin manifestación de neumonía (2,5).

6. Formas de transmisión

La forma principal de la transmisión es a través de gotas respiratorias y el contacto estrecho. La transmisión puede realizarse por el aerosol al estar expuesto a altas concentraciones de aerosoles en un ambiente relativamente cerrado durante mucho tiempo (7). También cabe mencionar la posible forma fecal-oral (8). Aún se ha ignorado si la transmisión puede ocurrir a través de las vías urinarias, o de madre a bebé, ya sea en el útero (9), perinatalmente o a través de la leche materna.

7. Cuarentena

Si se pide a los niños que mantengan la cuarentena en caso de casos confirmados o sospechosos, deben permanecer en casa y evitar ir a una zona pública o asistir a reuniones sociales durante 14 días. Además, sus cuidadores deben reportar cualquier síntoma

relacionado con COVID-19 inmediatamente a los centros de salud correspondientes. Se deben utilizar equipos de protección personal y prácticas de higiene adecuados cuando se necesite el contacto (10,11).

8. COVID-19

COVID-19 es una nueva cepa de coronavirus que no ha sido identificada previamente en los humanos. Se denomina Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo 2 (SARS-CoV-2) (12). Se trata de un virus ARN envuelto perteneciente al género Betacoronavirus (13), con un diámetro de 60-140nm. Las características genéticas del SARS-CoV-2 son diferentes de las del coronavirus del SARS-CoV y el MERS-CoV (13). Según los últimos estudios, el genoma del SARS-CoV-2 es un 88% idéntico al de dos coronavirus similares al SARS derivados de murciélagos (bat-SL-CoVZC45 y bat-SL-CoVZXC21) (13). El nombre oficial dado por la OMS a la enfermedad causada por el SARS-CoV-2 es COVID-19 (12).

9. Caso grave

Se refiere a los niños con COVID-19 que cumplan con los criterios de neumonía grave (como taquipnea, disnea, dificultad respiratoria, hipoxemia, cambio de conciencia o problemas de alimentación) o con manifestaciones de enfermedad crítica (como insuficiencia respiratoria, shock séptico u otra insuficiencia orgánica que requiera cuidados intensivos) (5,14).

10. Caso sospechoso

Niños que tienen antecedentes de contacto con pacientes con COVID-19 y tienen cualquiera de las siguientes manifestaciones:

- 1) Cualquier manifestación de enfermedad respiratoria viral aguda (fiebre y/o síntomas respiratorios) (1);
- 2) Otros síntomas como síntomas gastrointestinales (vómitos y/o diarrea) (4);
- 3) Hallazgos anormales de imágenes torácicas sin síntoma (15).

Bibliografía

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