

## **COVID-19 EN PEDIATRÍA**

### **Síntesis de la infección por COVID-19 del paciente pediátrico en base a la información surgida de la pandemia.**

Actualización al 3 de abril.

#### **¿Qué significa COVID-19?**

Es la enfermedad ocasionada por una nueva cepa de coronavirus (SARS-CoV-2) que no había sido identificada previamente en humanos. Los primeros casos se identificaron en Wuhan, China en diciembre del 2019 con diseminación rápida nivel mundial, actualmente con registro de casos en 202 países. El primer caso en México se confirmó el 28 de febrero del 2020, y hasta el 03.04.2020 del 2020 se han confirmado 1688 casos y 60 defunciones, y con transmisión local del virus.<sup>(1)(2)</sup> Hasta el día 03.04.2020 se han confirmado 1 097 909 casos en todo el mundo y 59 131 defunciones, con una tasa de letalidad global de 5.3%.<sup>(3)</sup> El 11 de marzo del 2020 Tedros Adhanom Gebreyesus director general de la Organización Mundial de la Salud declaró la enfermedad como pandemia.<sup>(4)</sup>

#### **¿Qué significa SARS-CoV-2?**

Es el nombre designado al agente viral por sus siglas en inglés Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS), CoV por coronavirus, y al ya existir SARS-CoV-1 se denominó SARS-CoV-2.<sup>(5)</sup>

#### **¿Cuál es la definición operacional para COVID-19?**

La definición operacional para caso sospechoso de COVID-19 en México cambió a partir del 25 de marzo del año en curso e incluye a cualquier persona de cualquier edad que en los últimos 7 días haya presentado al menos dos de los siguientes signos y síntomas: tos, fiebre o cefalea. Acompañados de al menos uno de los siguientes signos o síntomas<sup>(6)</sup>:

- Dificultad respiratoria (dato de alarma)
- Dolor en las articulaciones
- Dolor muscular
- Dolor de garganta
- Escurrimiento nasal
- Conjuntivitis (enrojecimiento, prurito y ojos llorosos)
- Dolor en el pecho

\* Nota: En menores de 5 años de edad, la irritabilidad puede sustituir a la cefalea.<sup>(6)</sup>

#### **¿Qué tan frecuente es en niños?**

En base a la evidencia disponible, la frecuencia de COVID-19 en niños es menor que en el adulto. La revisión con el mayor número de casos positivos a COVID-19 se realizó en China por el grupo Chinese Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team; de 73,214 sujetos con 44,672 casos confirmados se encontró que aproximadamente el 2% de estos fueron niños de 0 a 19 años de edad.<sup>(7)</sup>

Se puede presentar en niños de todas las edades, incluyendo los neonatos.<sup>(8,9)</sup> En el Estudio de Dong Y et al., se encontró una media de edad de presentación en población pediátrica de 7 años<sup>(10)</sup>, con reportes muy similares en series más pequeñas.<sup>(9)</sup>

En México al día 03.04.2020 se han reportado 26 casos en niños (<18 años), que representan el 1.8% del total de casos. El 73.0% son mayores de 10 años.<sup>(11)</sup>

## ¿Cuál es la mortalidad en niños?

La mortalidad global hasta el día 03.04.2020, es de 5.3%.<sup>(3)</sup> En pediatría la mortalidad es menor que en el adulto y el último reporte oficial corresponde al 11 de febrero que incluyó un caso en el grupo de 10 a 19 años, sin defunciones en el de 0 a 10 años.<sup>(7)</sup> Se han reportado otros casos, pero no se han incluido en series de estudio. En México se han reportado 37 defunciones, ninguna en pacientes pediátricos.<sup>(1,2)</sup>

## ¿Cuál es el periodo de incubación?

De manera general se describe de 2 a 14 días.<sup>(12)</sup> En una revisión en áreas sin transmisión comunitaria, el tiempo medio de incubación en adultos fue de 5.1 días (IC, 4.5-5.8 días). El inicio de los síntomas en el 97.5% de los casos se presentó en los primeros 11.5 días (IC, 8.2-15.6 días).<sup>(13)</sup> Mientras que la evidencia actual indica que en niños es de 2 días y se puede prolongar hasta 10 días.<sup>(14)</sup>

## ¿Cómo contrae un niño COVID-19?

A través del contacto con secreciones respiratorias de personas infectadas. Estas secreciones se diseminan por gotas que pueden alcanzar hasta dos metros de distancia durante el estornudo o tos. Otra forma de transmisión es al tocar objetos o superficies contaminadas con el virus y el contacto con la mucosa de boca, ojos o nariz.<sup>(15)</sup> Van Doremalen et al. creó 10 situaciones experimentales mediante aerosolización del virus en las que demostró que éste es viable en aerosoles durante tres horas y que fue más estable en plástico y acero que en cartón y cobre.<sup>(16)</sup>

## ¿Pueden transmitir la enfermedad las personas asintomáticas?

De acuerdo con reportes recientes, es probable que exista transmisión desde antes de la aparición de los síntomas. Li R et al. realizó un estudio en China, en el que se calculó que el 79% de los casos confirmados provenían de un caso asintomático.<sup>(17)</sup> Por eso importante insistir en realizar las medidas de prevención en los niños.<sup>(16)</sup>

## ¿El virus se transmite por vía fecal-oral?

Se ha documentado en heces la presencia del virus SARS-CoV-2 por RT-PCR en pacientes pediátricos sanos, lo cual no significa que tenga una infección activa, pero se debe tomar en cuenta como una posible vía de transmisión y se debe recalcar las medidas de prevención, principalmente el lavado de manos.<sup>(18)</sup> En pacientes con COVID-19 confirmado se ha documentado la excreción del virus en heces hasta por 13 días.<sup>(14)</sup>

## ¿Cómo se puede contagiar un recién nacido?

La primera manera es como se menciona en las preguntas anteriores, a través del contacto con secreciones respiratorias de personas infectadas y por objetos contaminados.

### **Transmisión vertical.**

El estudio más reciente que incluyó 33 mujeres embarazadas que presentaron infección con SARS-CoV-2, se evidenció la presencia del virus en tres neonatos, a pesar de que se tuvieron las precauciones recomendadas, lo que sugiere la posibilidad de transmisión vertical, sin embargo, aún es controversial.<sup>(19)</sup> Chen et al. estudiaron nueve mujeres embarazadas con COVID-19 en quienes posterior al nacimiento por cesárea, se realizó RT-PCR para SARS-CoV-2 en líquido amniótico, sangre de cordón, exudado faríngeo del neonato, y leche materna, resultando todos negativos.<sup>(20)</sup>

### **Lactancia materna.**

Se han realizado pruebas a la leche de mujeres con COVID-19 sin que hasta el momento se haya identificado el virus.<sup>(20)</sup> Por lo tanto, con la evidencia actual, no se recomienda suspender la lactancia materna por los beneficios que ésta otorga, como el potencial paso de anticuerpos de madre a hijo. La OMS recomienda mantener la lactancia materna tanto para casos de madres confirmadas como probables, enfatizando las medidas de prevención, como lavado de manos antes y después de tocar al bebé, limpiar y desinfectar de manera rutinaria las superficies con las que haya tenido contacto, etiqueta respiratoria (toser o estornudar en el ángulo interno del codo o con un pañuelo que deberá ser desechado y después lavarse las manos). Si la madre es positiva, una alternativa para evitar el contagio durante la lactancia es la extracción de la leche.<sup>(8)</sup>

## **¿Cuáles son los síntomas en niños?**

En niños los síntomas generalmente son menos graves que en el adulto, como lo demuestra una de las series más grandes en la que se incluyeron 2,143 niños, donde el 90% fueron asintomáticos o presentaron una enfermedad leve o moderada, 5.2% tuvieron un cuadro grave y 0.6% un cuadro crítico.<sup>(10)</sup> En otro estudio en el que se analizaron 1,391 niños que eran contactos de casos positivos o sospechosos, en 171 niños se estableció el diagnóstico de COVID-19, de los cuales las manifestaciones más frecuentes fueron:

- Tos (48.5%)
- Dolor faríngeo (46.2%)
- Fiebre (41.5%)

Ésta última con una duración promedio de tres días (rango de 1-16 días). Otros síntomas menos frecuentes fueron diarrea, fatiga, rinorrea, vómito y congestión nasal.<sup>(21)</sup>

Se considera un cuadro grave a la presencia de disnea, cianosis central y saturación menor de 93% (las publicaciones de COVID-19 definen baja saturación de oxígeno cuando ésta se encuentra por debajo de 93%) y un cuadro crítico cuando existe insuficiencia respiratoria, SDRA, choque o falla multiorgánica (por ejemplo: encefalopatía, falla cardíaca, alteraciones en la coagulación, y falla renal).<sup>(10)</sup> De los pacientes que ingresan a hospitalización, el 28.7 % se presenta con taquipnea y 48.2% con taquicardia.<sup>(21)</sup>

## **¿Cuáles son los factores de riesgo para enfermedad grave en el paciente pediátrico??**

La evidencia actual muestra que los niños menores de un año son más vulnerables a SARS-CoV-2, ya que en este grupo se ha reportado la mayor tasa de casos graves y críticos (10.6%), que representó el 50% de los casos críticos en el estudio de Dong Y et al. El segundo grupo con mayor tasa de casos graves y críticos fue el de 1 a 5 años (7.3%), el resto de los grupos de edad mostró menos del 5% de casos de esta índole.<sup>(10)</sup>

Es importante considerar que los niños con enfermedades crónicas tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad grave, estos incluyen<sup>(22)</sup>:

- Inmunocomprometidos.
- Cardiopatías congénitas y adquiridas.
- Enfermedad respiratoria crónica (Fibrosis quística, displasia broncopulmonar, asma grave, necesidad de oxígeno).
- Enfermedad neuromuscular.
- Diabetes tipo 1 con mal control metabólico.
- Anemia de células falciformes.
- Insuficiencia renal crónica.

Otros factores a considerar son las circunstancias sociales, tales como vivir muy distante de la unidad de salud sin medio de transporte confiable. <sup>(22)</sup>

### **¿Qué pruebas se requieren para confirmar el diagnóstico?**

El diagnóstico se confirma mediante la detección de RNA de SARS-CoV-2 a través de RT-PCR (Reacción en Cadena a la Polimerasa en Tiempo Real) de muestras de hisopado nasofaríngeo, y en los pacientes que requieren intubación endotraqueal, de lavado bronquio-alveolar o aspirado traqueal.<sup>(23)</sup> La sensibilidad descrita es del 95% con un límite de detección de 136 copias/mL<sup>(24)</sup> y una tasa del 30% de falsos negativos.<sup>(25)</sup>

Se han desarrollado diferentes pruebas rápidas para el diagnóstico de COVID-19, sin embargo, la única aprobada por la FDA (Food and Drug Administration) es la plataforma GeneXpert® que se basa de igual manera en la detección de ácidos nucleicos del virus mediante RT-PCR en un tiempo menor, aproximadamente 45 minutos.<sup>(26)</sup>

Las pruebas serológicas pueden ser útiles para el diagnóstico y principalmente en estudios seroepidemiológicos. Es importante tener presente que la seroconversión para IgM e IgG ocurre entre 5-7 días y 12-14 días respectivamente, de haber iniciado los síntomas. Por lo que la realización de estas pruebas de manera temprana, pueden representar un falso negativo.<sup>(27)</sup>

### **¿Qué estudios de laboratorio y gabinete son de utilidad en COVID-19 ?**

Hasta el momento no se han descrito alteraciones en la biometría hemática o hallazgos radiológicos específicos en niños con COVID-19. En un estudio realizado por Henry et al. que resume los hallazgos de 12 diferentes estudios que analizan un total de 66 niños, encontraron que 69.2% de éstos tuvieron leucocitos normales, neutrofilia en 4.6%, neutropenia en 6.0% y linfopenia en 3.0%.<sup>(28)</sup>

En población adulta se reporta incremento de enzimas hepáticas, anemia, hiperglucemia e incremento de marcadores de inflamación como: velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva y procalcitonina. <sup>(42)</sup> En niños la proteína C reactiva y la procalcitonina se elevan en el 13.6% y 10.6% de los casos respectivamente.<sup>(28)</sup>

En casos severos se ha descrito síndrome de activación macrofágica como complicación. Con niveles altos de ferritina, consumo de fibrinógeno y/o elevación de triglicéridos en conjunto con citopenias.<sup>(29)</sup>

En relación a los estudios de gabinete, Lu X et al. en 171 niños con diagnóstico de COVID-19 observó en la tomografía pulmonar que el 32.7% tenían imagen en vidrio despulido, así como 18.7% y 12.3% infiltrados focales o bilaterales, respectivamente.<sup>(21)</sup>

## ¿Cuál es el manejo de acuerdo a la condición clínica en COVID-19?

### **Manejo ambulatorio:**

#### **Paciente con sospecha de COVID-19, sin datos de alarma:**

- Aislamiento domiciliario
- Los lactantes deben continuar con leche materna.
- Mantener adecuado estado de hidratación.
- Paracetamol 15 mg/Kg/dosis cada 6-8 horas en caso de fiebre.
- No usar salicilatos (aspirina).
- Control médico si la fiebre persiste más de 48 horas o si el paciente presenta dolor de pecho, dificultad para respirar, expectoración con sangre, dificultad para alimentarse, confusión o somnolencia.<sup>(30)</sup>

### **Manejo Hospitalario:**

#### **Paciente con sospecha de COVID-19 y factores de riesgo:**

- Evaluación clínica completa, seguir medidas de protección adecuadas.
- Realizar biometría hemática, química sanguínea con pruebas de funcionamiento hepático, PCR y procalcitonina.
- Si no tolera la vía oral, administrar soluciones parenterales.
- Paracetamol en caso de fiebre.
- Re-evaluar todos los días datos de gravedad o mejoría.<sup>(30)</sup>
- Los criterios de egreso son: Ausencia de fiebre por tres días, sin dificultad respiratoria y RT-PCR negativa en dos ocasiones con diferencia de un día entre una y otra.<sup>(22)</sup>

#### **Paciente con sospecha de COVID-19 y datos de gravedad con o sin factores de riesgo:**

Los factores de gravedad son:

- Dificultad respiratoria
- Hipoxemia: SatO<sub>2</sub> < 93% aire ambiente
- Deshidratación
- Expectoración con sangre
- Dificultad para alimentarse
- Confusión o somnolencia
- Estertores crepitantes a la auscultación pulmonar
- Rx de Tórax con infiltrados pulmonares
- Compromiso hemodinámico

En estos casos el manejo es hospitalario y se deben llevar a cabo medidas de protección. Se debe realizar biometría hemática completa, glucosa sérica, urea, creatinina, pruebas de función hepática, electrolitos séricos, proteína C reactiva, procalcitonina, gasometría arterial.<sup>(30)</sup>

#### **Paciente con sospecha de COVID-19 e insuficiencia respiratoria:**

El paciente se debe hospitalizar en la Unidad de Cuidados Intensivos en aislamiento estricto. Se incluyen las evaluaciones anteriores y otras de acuerdo a la situación de cada paciente.<sup>(22,30)</sup>

## ¿Existe tratamiento específico en niños con COVID-19?

Hasta el momento no hay ensayos clínicos que apoyen el uso de un tratamiento farmacológico específico, sin embargo, la guía rápida de la Universidad de Wuhan para el tratamiento de pacientes COVID-19 informa que se han utilizado cinco grupos de medicamentos como tratamiento con un nivel bajo de recomendación.<sup>(31)</sup>

## Antivirales

En los niños no se cuenta con medicamentos efectivos, sobre todo por que la dosis apropiada de los niños, el curso de tratamiento y el mecanismo de acción aún no se han explorado.<sup>(32)</sup> Algunos estudios especulan que podrían ser efectivos, sin embargo, no hay nada aún establecido y su uso se reserva en general para casos graves o críticos.<sup>(32)</sup>

Uno de los más estudiados es **lopinavir/ritonavir** (inhibidor de proteasa), el cual ha reportado eficacia en disminuir el síndrome de dificultad respiratoria y mortalidad, cuando se usa solo o en asociación con ribavirina. Dos de tres ensayos clínicos evaluaron la efectividad de lopinavir/ritonavir, en uno de ellos se comparó con otro tratamiento estándar y otro con favipiravir. En el primero no se mostró mayor efectividad en disminuir el tiempo de estancia en UCI ni la mortalidad. El favipiravir fue superior en disminuir la carga viral, con mejoría clínica y tomográfica de la neumonía.<sup>(31)</sup>

No se debe utilizar en niños menores de 14 días ni en prematuros, la duración del tratamiento no esta bien establecida y se debe individualizar. Las dosis que se recomiendan son:<sup>(33)</sup>

- De 7-10 Kg: 12/3 mg/Kg/dosis cada 12 horas, vía oral por 14 días
- De 10-15 Kg: 12/3 mg/Kg/dosis cada 12 horas, vía oral por 14 días
- De 15-25 Kg: 200/50 mg cada 12 horas, vía oral por 14 días
- De 25-35 Kg: 300/75 mg cada 12 horas, vía oral por 14 días
- Mayores de 35 Kg: 400/100 mg cada 12 horas, vía oral por 14 días

**Remdesivir** es el antiviral más promisorio por su buen perfil de eficacia. Es un análogo de nucleótido no autorizado que interfiere con la polimerización del ARN del virus. Se desarrolló inicialmente como tratamiento para la enfermedad del virus del Ébola<sup>(34)</sup>. Actualmente están en curso varios ensayos clínicos para evaluar la utilidad en el tratamiento de la enfermedad causada por SARS-CoV-2, dos de ellos en España en fase III.<sup>(35)</sup> Se utilizó con buenos resultados en el primer caso de SARS-CoV-2 en EEUU.<sup>(32)</sup> Las dosis que se recomiendan son:<sup>(33)</sup>

- Menores de 40 Kg: dosis de carga de 5 mg/Kg vía intravenosa el primer día, seguido de 2.5 mg/Kg vía intravenosa como mantenimiento del segundo al décimo día.
- Mayores de 40 Kg: dosis de carga de 200 mg vía intravenosa el primer día, seguido de 100 mg vía intravenosa como mantenimiento del segundo al décimo día.

Otros tratamientos son sujeto de estudio y han mostrado eficacia, pero aun no existe algo concluyente. Se puede utilizar oseltamivir en caso de co-infección o sospecha de Influenza.<sup>(22)</sup>

## Interferón

Es el tratamiento coadyuvante (combinado con otras estrategias terapéuticas o medicamentos) que más se ha utilizado. La guía Sobreviviendo a la Sepsis no lo recomienda, contrario a la guía de la Universidad de Wuhan que hace una recomendación débil a favor. Los mejores resultados se informan en una revisión sistemática en la que reportan que el interferón solo o en combinación con ribavirina, lopinavir/ritonavir ha mostrado actividad contra SARS-CoV-2.<sup>(32)</sup> Basado en la experiencia clínica de su uso para bronquiolitis, neumonía viral, infecciones de vías respiratorias superiores, enfermedad pie mano boca, SARS y otras infecciones virales en el niño, se puede usar de la siguiente manera:<sup>(22)</sup>

- Interferón  $\alpha$  nebulizado: 200,000 a 400,000 UI/kg en 2 ml de agua estéril, 2 veces por día por 5 a 7 días.
- Interferón  $\alpha$ 2b Spray: 8,000 UI (1 disparo) cada 1-2 horas en cada narina por 5 a 7 días.

## Cloroquina y derivados

La efectividad de la cloroquina y derivados se ha evaluado en dos revisiones sistemáticas, aunque no existen ensayos clínicos concluidos hasta este momento. Ha demostrado inhibir la replicación viral en adultos y la evidencia pre-clínica parece indicar efectividad en el tratamiento de la infección por SARS-CoV2 con pocos efectos adversos. Uno de los estudios preclínicos muestra que la cloroquina es altamente efectiva en disminuir la replicación viral a una concentración de 90 a 6.9  $\mu$ M, lo cual se

puede alcanzar con la dosis estándar.<sup>(33)</sup> Los efectos adversos se deben monitorizar con electrocardiograma para descartar prolongación del intervalo QT o bradicardia. El tratamiento con cloroquina es experimental para este uso.<sup>(22)</sup> La hidroxicloroquina in vitro ha mostrado mejor efectividad para inhibir al SARS-CoV-2. <sup>(36)</sup> En adultos se ha utilizado como medicamento único o asociado con azitromicina, con evidencia preliminar de mayor rapidez en el aclaramiento viral. <sup>(37)</sup> Las dosis de hidroxicloroquina que se recomiendan son: <sup>(33)</sup>

- Niños: 3-5 mg/Kg/día vía oral cada 12-24 horas por 7-14 días (máximo 7 mg/Kg/día o 400 mg al día)
- Adultos: 400 mg vía oral cada 12 horas el primer día, seguido de 200 mg cada 12 horas por 7-14 días.

### **Esteroides**

El uso de esteroides es controversial y su recomendación se basa en estudios realizados en SARS, donde mejoró la sintomatología y la progresión de la enfermedad, pero no disminuyó los días de estancia intrahospitalaria. Se puede utilizar metilprednisolona en pacientes con progresión rápida de la enfermedad o manifestaciones graves como es el síndrome de activación macrofágica <sup>(29, 31)</sup>, por periodos cortos (3–5 días). La dosis que se recomienda no debe exceder 1–2 mg/kg/día.<sup>(22,33)</sup>

El **tocilizumab** (anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor de IL-6) también se ha utilizado con la finalidad de frenar la tormenta de citocinas desencadenada en los casos graves de COVID-19. <sup>(33, 38)</sup> Su uso está en investigación y se ha planteado como posible tratamiento en los pacientes pediátricos graves que se encuentran en la Unidad de Cuidados Intensivos; no hay datos en pacientes menores de dos años y se sugiere realizar la determinación de IL-6 luego de 24 horas de la última dosis administrada. Las dosis que se recomiendan son: <sup>(39)</sup>

- Menores de 30 Kg: 12 mg/Kg vía intravenosa (diluir en 50 mL de solución fisiológica al 0.9% y administrar en una hora)
  - Mayores de 30 Kg: 8 mg/Kg vía intravenosa (diluir en 100 mL de solución fisiológica al 0.9% y administrar en una hora)
- Dosis máxima: 800 mg por infusión

### **Otros tratamientos**

- Oxígeno en base al nivel de hipoxemia, con inicio oportuno de ventilación no invasiva o invasiva. <sup>(40)</sup>
- Restricción de líquidos (ha mostrado disminuir la mortalidad).<sup>(22)</sup>
- El uso de Inmunoglobulina intravenosa está reservado para casos graves. <sup>(41)</sup>

## **¿Los antibióticos son útiles?**

En caso de infección bacteriana agregada. Se debe evitar el uso irracional de los antibióticos, especialmente los de amplio espectro. Sin embargo, se debe monitorizar continuamente la clínica del paciente en busca de sobre-infección de tipo bacteriana o fúngica, intentando conseguir el aislamiento microbiológico y así, iniciar un tratamiento adecuado.<sup>(22,41)</sup>

En caso de sepsis o choque séptico, para el inicio empírico de antibióticos se debe considerar: la clínica, la edad, comorbilidades del paciente, colonización previa y patrón de susceptibilidad de antibióticos en el centro hospitalario.

## **ATENTAMENTE**

**Asociación Mexicana de Pediatría**

## Bibliografía

- 1.- Aviso Epidemiológico Enfermedad COVID-19 por SARS-CoV-2 (17.03.20) Disponible en: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/541794/AE\\_Enfermedad\\_COVID-19\\_SARS-CoV-2\\_2020.03.17.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/541794/AE_Enfermedad_COVID-19_SARS-CoV-2_2020.03.17.pdf)
- 2.- Coronavirus (COVID-19)-Comunicado Técnico Diario (27.03.20) Disponible en: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/543968/Comunicado\\_Tecnico\\_Diario\\_COVID-19\\_2020.03.27.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/543968/Comunicado_Tecnico_Diario_COVID-19_2020.03.27.pdf)
- 3.- Coronavirus COVID-19 Global Cases Map by Johns Hopkins Center for Systems Science and Engineering. Disponible en: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
- 4.- Noticias ONU. El coronavirus es una pandemia. Disponible en: <https://news.un.org/es/story/2020/03/1470991>
- 5.- Naming the Coronavirus Disease (COVID-19) and the Virus That Causes It." World Health Organization, World Health Organization, 2020, [www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](http://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it).
- 6.- Instituto Nacional de Salud Publica. Disponible en: <https://www.insp.mx/nuevo-coronavirus-2019/signos-sintomas-prevencion.html>
- 7.- Zhang Y. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020. Chinese Journal of Epidemiology (by The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team) 2020
- 8.- WHO. Preguntas frecuentes sobre la COVID-19, el embarazo, el parto y la lactancia materna. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/q-a-detail/q-a-on-covid-19-pregnancy-childbirth-and-breastfeeding>
- 9.- Wei M, Yuan J, Liu Y, et al. Novel Coronavirus Infection in Hospitalized Infants Under 1 Year of Age in China. *Jama* 2020;14:14.
- 10.- Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. *Pediatrics* 2020;16:16
- 11.- Secretaría de Salud. Tabla de casos confirmados. Dirección General de Epidemiología. Disponible en: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/543966/Tabla\\_casos\\_positivos\\_COVID-19\\_resultado\\_InDRE\\_2020.03.27.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/543966/Tabla_casos_positivos_COVID-19_resultado_InDRE_2020.03.27.pdf)
- 12.- Healthcare Professionals: Frequently Asked Questions and Answers. Centers for Disease Control and Prevention, Centers for Disease Control and Prevention, 30 Mar. 2020, [www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/faq.html](http://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/faq.html).
- 13.- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 2020; [Epub ahead of print 10 March 2020]. doi: <https://doi.org/10.7326/M20-0504>



- 14.- 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;28:28.
- 15.- Cao Q, Chen YC, Chen CL, et al. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. *J Formos Med Assoc* 2020;119(3):670-73.
- 16.- van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, Tamin A, Harcourt JL, Thornburg NJ, Gerber SI, Lloyd-Smith JO, de Wit E, Munster VJ. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020 Mar 17.
- 17.- Li R, Pei S, Chen B, et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2). *Science* 2020.
- 18.- Tang A, Tong ZD, Wang HL, et al. Detection of Novel Coronavirus by RT-PCR in Stool Specimen from Asymptomatic Child, China. *Emerg Infect Dis* 2020;26(6):17.
- 19.- Zeng L, Xia S, Yuan W, et al. Neonatal Early-Onset Infection with SARS-COV-2 in 33 neonates Born to Mothers with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr*. Published online March 26, 2020.
- 20.- 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. *Lancet* 2020.
- 21.- Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med* 2020.
- 22.- Kunling Shen, Yonghong Yang, Tianyou Wang, Dongchi Zhao, Yi Jiang, Runming Jin, Yuejie Zheng, Baoping Xu, Zhengde Xie, Likai Lin, Yunxiao Shang, Xiaoxia Lu, Sainan Shu, Yan Bai, Jikui Deng, Min Lu, Leping Ye, Xuefeng Wang, Yongyan Wang, Liwei Gao. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World Journal of Pediatrics*.
- 23.- Lineamiento estandarizado para la vigilancia epidemiológica y por laboratorio de COVID-19. Director General de Epidemiología. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/documentos/aviso-epidemiologico-casos-de-infeccion-respiratoria-asociados-a-nuevo-coronavirus-2019-ncov>.
- 24.- Food and Drug Administration. SARS-CoV-2 RNA Qualitative Real-Time PCR: Package Insert. Quest Diagnostics. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/136231/download>.
- 25.- Yang, H., Wang, C. and Poon, L.C. (2020), Novel coronavirus infection and pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 55: 435-437. doi:10.1002/uog.22006
- 26.- Food and Drug Administration. Xpert Xpress SARS-CoV-2. Cepheid Innovation. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/136314/download>.
- 27.- Michael J. Loeffelholz & Yi-Wei Tang (2020) Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections – the state of the art, *Emerging Microbes & Infections*, 9:1, 747-756, DOI: 10.1080/22221751.2020.1745095
- 28.- Henry BM, Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019. *Clin Chem Lab Med* 2020;16:16
- 29.- Chaofu Wang, Jing Xie, Lei Zhao et al. Alveolar Macrophage Activation and Cytokine Storm in the Pathogenesis of Severe COVID-19, 26 March 2020, PREPRINT (Version 1) available at Research Square [+<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-19346/v1>]

- 30.- Arbo A, Martínez C, Lovera D, Merlo O, et al. Coronavirus COVID-19 Manejo Clínico en Pediatría. Instituto de Medicina Tropical 20 de Marzo 2020.
- 31.- Vélez M, Vélez V, Marín CI, Castaño D, Velásquez-Salazar P, Vera-Giraldo CY, Patiño D, Ramírez PA. Síntesis Rápida, Tratamiento específico de la infección por COVID-19. Unidad de Evidencia y Deliberación para la Toma de Decisiones-UNED Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.
- 32.- Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. N Engl J Med. March 5, 2020. 382;10.
- 33.- Hospital Universitario de Getafe. Manejo de pacientes con COVID-19. Versión 3: 24 Marzo 2020.
- 34.- Mulangu S. et al. A randomized controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. N Engl J Med 2019;381:2293-303)
- 35.- <https://reec.aemps.es/reec/public/web.html>. Número EudraCT: 2020-000842-32 y 2020-000841-15.
- 36.- Xueting Yao et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Cli Infect Dis. 2020 Mar 9.
- 37.- Gautret P, et al. Hydroxychloroquine and Azithromycin as a Treatment of COVID-19: Results of an Open-Label Non-Randomized Clinical Trial. Int J Antimicrob Agents, 105949 2020 Mar 20[Online ahead of print]
- 38.- X. Xu, M. Han, T. Li, W. Sun, D. Wang, B. Fu, et al. Effective treatment os severe COVID-19 patients with tocilizumab ChinaXiv:20200300026 (2020). Disponible en: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2020/03/TCZ-and-COVID-19.pdf>
- 39.- Tocilizumab for SARS-CoV-2 Severe Pneumonitis: Ensayo Clínico (NCT04315480). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04315480>
- 40.- Marraro GA, Spada C. Consideration of the respiratory support strategy of severe acute respiratory failure caused by SARS-CoV-2 infection in children.
- 41.- Pediatric Branch of Hubei Medical Association; Pediatric Branch of Wuhan Medical Association; Pediatric Medical Quality Control Center of Hubei. [Recommendation for the diagnosis and treatment of novel coronavirus infection in children in Hubei (Trial version 1)]. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2020 Feb;22(2):96-99.