



Santiago, Chile, 25 de abril de 2020

## RECOMENDACIONES FRENTE A LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2 (COVID 19) EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INMUNODEFICIENCIAS NO VIH

Comité inmunocomprometidos (IC) Sociedad Chilena de Infectología

Agradecimiento a Programa PINDA, Chile.

### 1. Contexto y antecedentes de SARS-CoV-2

En diciembre de 2019 en Wuhan, Provincia de Hubei, China, se notificaron casos de neumonía grave en adultos visitantes o trabajadores del mercado local de pescados y mariscos. Tras el análisis de los casos y el descarte de otros agentes, se logró aislar un nuevo coronavirus el cual fue secuenciado y denominado SARS-CoV-2 en enero de 2020. La infección por este virus causa una enfermedad aguda, principalmente respiratoria, denominada COVID-19 (coronavirus disease - 2019), la que alcanzó el nivel de pandemia en marzo de 2020. Los coronavirus pertenecen a la familia Coronaviridae y corresponden a virus con genoma ARN de monohebra y polaridad positiva de aproximadamente 30 kb. Su estructura es de virus envuelto, con manto viral lipídico, donde se insertan glicoproteínas, como la proteína S (Spike). El nuevo SARS-CoV-2 pertenece al género beta coronavirus, al igual que SARSCoV (responsable de la epidemia de Síndrome Respiratorio Agudo Severo- SARS- en Asia durante los años 2002-2003) con cuyo genoma tiene aproximadamente 70% de homología. Es importante mencionar que SARS-CoV-2 es un virus diferente a los coronavirus responsables de cuadros respiratorios altos (HCoV-O43; HCoV-HKU1; HCoV-229E y HCoV-NL63) y a MERS-CoV. En cuanto al ciclo replicativo, la adsorción de SARS-CoV-2 se inicia tras la unión de la proteína S viral a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2) presente en el epitelio respiratorio, en especial en tracto respiratorio bajo. La posibilidad de unión a otros receptores de la vía aérea superior no es descartable. El ciclo replicativo se traduce en lisis celular y una tormenta inflamatoria que determina la evolución y gravedad de COVID-19.

### 2. Transmisión y características clínicas de COVID-19

La transmisión principal es persona a persona, a través de contacto directo por gotitas (hasta 1 metro de distancia), fomites y posiblemente por transmisión fecal oral. Además, se ha descrito transmisión por aerosoles generados en procedimientos invasivos como intubación endotraqueal, aspiración de secreciones y toma de exámenes respiratorios. Experimentalmente se ha descrito una persistencia prolongada del virus en aerosoles (hasta 3 horas) y en superficies (cobre: 8 horas; cartón: 24 horas; acero: 24-48 horas; plástico: 72

horas). En pacientes inmunocompetentes, el período de incubación es en promedio de 5 a 6 días (1- 15 días), lo que se ha extrapolado a pacientes IC. El cuadro clínico es de intensidad variable, desde cuadros respiratorios leves o moderados a síndrome de distrés respiratorio agudo, shock séptico, miocarditis y falla multiorgánica. Los casos graves se concentran en adultos mayores, en especial aquellos con comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular). Dentro de los pacientes infectados que consultan y tienen un diagnóstico microbiológico confirmado, los menores de 19 años representan un 2%. Los reportes en niños describen habitualmente casos asintomáticos y leves, con tos, fiebre, odinofagia, rinorrea, dolor abdominal, diarrea y ocasionalmente exantema generalizado tipo urticarial y otras lesiones vasculíticas en pulpejos. Los casos de enfermedad moderada presentan neumonía y ocasionalmente roncus y sibilancias.

Los casos graves y críticos, con requerimiento de ventilación mecánica (VM), han sido excepcionales en pediatría y se asocian a pacientes con comorbilidad o a niños menores de 1 año. Los datos actuales sugieren que del total de infectados, el 18% de los adultos y el 6% de los niños tendrían una evolución grave o crítica. Con respecto al período de transmisión, se ha descrito que se extiende desde 1 a 2 días previos al inicio de los síntomas hasta 14 días posterior al comienzo de estos, en pacientes con cuadros leves. En pacientes con COVID-19 de evolución grave o crítica, se ha detectado un período de excreción viral más prolongado, hasta 30 días posterior al inicio de los síntomas. No existen datos que hayan determinado el periodo de excreción en niños IC.

### **3. Virus Respiratorios en pacientes IC:**

#### **A. Virus respiratorios en pacientes oncológicos y receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH):**

En los últimos años, se ha descrito la frecuencia de las infecciones respiratorias virales en niños con cáncer, alcanzando una detección de hasta 46% en episodios de neutropenia febril (NF). La evolución clínica de estos pacientes es favorable, con un bajo porcentaje de ingreso a unidades de paciente crítico (UPC) y prácticamente sin mortalidad asociada. Además, en un estudio clínico aleatorizado realizado en más de 900 episodios de NF, se demostró que es eficaz y seguro suspender el tratamiento antimicrobiano en niños con detección de algún virus respiratorio, sin detección de infección bacteriana y con una evolución clínica favorable. En receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH), la infección aguda por virus respiratorios es una de las causas más frecuentes de episodios febriles. Dentro de ellos, los coronavirus (HCoV-O43; HCoV-HKU1; HCoV-229E y HCoV-NL63) son la segunda causa más frecuente de infección, después de rinovirus. La presentación clínica más habitual es una infección respiratoria baja, con traducción en las imágenes (radiografía de tórax o tomografía axial computada (TAC) de tórax) asociada a requerimientos de oxígeno. Hasta la fecha, se desconoce el rol y la evolución clínica de niños con cáncer y receptores de TPH afectados de COVID-19.

Distintos grupos han propuesto categorizar la inmunosupresión de los pacientes según grado de inmunosupresión, de manera de, frente a una infección respiratoria aguda, reconocer el grupo con mayor riesgo de evolucionar a infección grave o crítica y así establecer distintas estrategias en su cuidado. En este contexto, proponemos categorizar los pacientes según la inmunodeficiencia de linfocitos T (Tabla 1).

<b>Tabla 1. Nivel de inmunodeficiencia de linfocitos T</b>	
<b>Profunda</b>	Inmunodeficiencia combinada severa, TPH (<100 días o recuento absoluto de linfocitos (RAL) <100/mm <sup>3</sup> , o enfermedad de injerto contra hospedero (EICH) III o IV), LLA en inducción, en recaída o refractaria con RAL <100/mm <sup>3</sup> ; aplasia medular con RAL <100/mm <sup>3</sup> , terapia reciente anti células T específica (ej: ATG [<90 días], alentuzumab [<6 meses]; infección por VIH con CD4 <100/mm <sup>3</sup> .
<b>Moderada</b>	LLA en inducción, consolidación o reinducción con RAL 100-300/mm <sup>3</sup> ; otra patología oncológica con RAL <100/mm <sup>3</sup> ; pacientes con otra terapia inmunosupresora en altas dosis (discutir con infectólogo); usuarios de corticosteroides sistémicos por más de 14 días.
<b>Leve</b>	Todos los demás pacientes hemato/oncológicos y receptores de TPH no incluidos en las categorías anteriores

Adicionalmente, los pacientes receptores de TPH pueden utilizar el Immunodeficiency Scoring Index como complemento al análisis de su inmunodeficiencia. Esta categorización no es pediátrica y debe ser utilizada con precaución (Tabla 2)

<b>Tabla 2. Immunodeficiency Scoring Index</b>
Neutrófilos en sangre periférica <0.5 ×10 <sup>9</sup> /l (3 puntos)
Linfocitos en sangre periférica <0.2 × 10 <sup>9</sup> /l (3 puntos)
Edad ≥40 años (2 puntos)
Acondicionamiento mieloablativo (1 punto)
EICH aguda o crónica (1 punto)
Corticoesteroides (1 punto)
TPH alogénico < 30 días (1 punto)
<b>Índice de riesgo</b>
Bajo riesgo (0-2)
Riesgo moderado (3-6)
Alto riesgo (7-12)

## **B. Paciente sometido a trasplante de órganos sólidos (TOS)**

La inmunosupresión post-trasplante constituye un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones en otras infecciones respiratorias virales, tal y como fue demostrado en el contexto de la última pandemia de gripe A (H1N1)pdm en 2009 [5]. En serie de Wuhan sólo se reportó 22 pacientes con TOS, probablemente asociado a la educación recibida por los pacientes de uso de mascarillas en temporada de influenza, que coincidió con este brote. De los 22 pacientes falleció 1. La edad avanzada y la existencia de comorbilidades (tales como hipertensión arterial, diabetes, patología cerebrovascular o neumopatía crónica) parecen asociarse de forma consistente en estos estudios a una evolución desfavorable, incluyendo el ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), y a mayor mortalidad. Por otra parte, la presencia de neutrofilia, linfopenia y elevación de marcadores de disfunción orgánica (GOT, LDH, dímero D) han sido vinculados al desarrollo de SDRA. En niños no tenemos reportes de casos de COVID-19 en pacientes TOS, pero no podemos descartar que este cuadro sea más severo que en niños sin comorbilidad. Por reporte de pacientes pediátricos en USA, más del 70% de los niños hospitalizados presentaban comorbilidad. Por analogía con otros virus respiratorios, es posible que la infección por SARS-CoV-2 incremente el riesgo de rechazo agudo en receptores de TOS, con el consiguiente aumento de inmunosupresión que incrementa más la linfopenia y riesgo del paciente. Esto es especialmente relevante en TOS pulmonar y cardíaco, órganos más afectados en la infección por SARS-COV 2.

Pacientes estables deben mantener terapias inmunosupresoras y evitar acudir a controles presenciales. Si llevan más de 3 meses post trasplante deben recibir vacuna de influenza. En caso de presentar síntomas respiratorios con o sin fiebre deben avisar inmediatamente a sus tratantes para que le den instrucciones para evaluación y estudio.

En casos confirmados de infección por SARS Cov2 se sugiere la minimización de la inmunosupresión en lo posible, particularmente en los casos que cursen con neumonía. La administración de micofenolato se ha asociado a mayor carga viral en modelos animales de daño tisular por MERS-Cov, por lo que se recomienda intentar su disminución en pacientes que no estén con rechazo agudo.

Por otra parte, existen importantes riesgos de interacciones de los medicamentos de base, con los medicamentos actualmente postulados como posibles tratamientos. Estos son especialmente importantes con los inhibidores de proteasa, hidroxiclороquina y Alentuzumab. Se debe revisar estas interacciones para realizar las medidas de mitigación necesarias ([www.covid19-druginteractions.org](http://www.covid19-druginteractions.org)).

### **C. Pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII):**

Hasta la fecha no existen reportes en estos pacientes. En el caso de Colitis ulcerosa, la terapia más frecuente es la sulfasalazina, que no presenta interacciones con medicamentos utilizados para el tratamiento de COVID 19.

Con respecto a los usuarios de biológicos, se plantea que estos pacientes pudieran presentar cuadros más leves debido a su efecto antiinflamatorio de esas drogas.

Pacientes usuarios de corticoides deben ser monitorizados en forma más estricta, debido al riesgo de presentar una infección más severa.

Es muy relevante tener presente que en este grupo de pacientes puede haber exacerbaciones por la enfermedad, lo que pudiera confundirse con infección por SARS Cov2 con síntomas gastrointestinales (fiebre y diarrea).

Estos pacientes requieren de la realización de procedimientos endoscópicos con mucha frecuencia y por el riesgo de exposición a secreciones e incluso aerosolización, se sugiere posponer todo procedimiento no urgente. Si esto no es posible, especialmente en el caso de estudio para descartar diagnóstico de EII, se debe realizar RPC de SARS CoV2 previo al procedimiento. De esta manera, se pueden programar todas las medidas de prevención según corresponda.

### **D. IC secundarios a terapias corticoidales y otros:**

Pacientes con múltiples patologías inflamatorias o autoinmunes requieren terapias inmunosupresoras, especialmente corticoides (1mg/kg/día y/o 20mg al día) y metotrexato (10-15 mg/m<sup>2</sup>). Este grupo pudiera presentar infecciones más severas debido a lo observado en otras infecciones virales, como influenza. Lamentablemente, por ahora no existe vacuna ni un antiviral que logre evitar la progresión de infección respiratoria leve a neumonía por SARS Cov2, por lo que la prevención de la infección es por ahora la medida más efectiva en este grupo.

Por este motivo, se sugiere ser muy estricto en las medidas de distanciamiento social en pacientes que requieran terapias inmunosupresoras. En caso de infección, se debe sugerir disminuir dosis o suspender alguna de ellas frente al cuadro de COVID 19.

### **E. Inmunodeficiencias Primarias:**

Pacientes con inmunodeficiencias primarias, especialmente de tipo celular, pueden presentar infecciones virales severas, frecuentemente fatales. No existen reportes, pero estos pacientes deben observar precauciones muy estrictas de distanciamiento social. En el caso de pacientes con inmunodeficiencias humorales, como inmunodeficiencia común variable, pudieran presentar sobreinfecciones bacterianas importantes, por lo que no se debe suspender terapias de reemplazo a pesar de la situación epidemiológica.

#### **4. Criterios de hospitalización**

##### **A. Se recomienda hospitalización en:**

- i. Paciente con o sin neutropenia que cumpla criterios de caso sospechoso de COVID 19: Paciente con infección respiratoria aguda, independiente de historia de viaje y/o de contacto con caso confirmado de COVID-19, que presente fiebre y al menos uno de los siguientes síntomas: odinofagia, tos, mialgias, disnea o bien,
- ii. Paciente con infección respiratoria aguda grave, que requiere hospitalización en UPC, que presenta tos y dificultad respiratoria, independiente de la presencia de fiebre.

##### **B. Aspectos prácticos de la hospitalización:**

- i. Hospitalizar en sector del hospital donde cada institución identifique como específica para pacientes con sospecha de COVID.
- ii. Se debe seguir estrictamente las recomendaciones de flujo de pacientes en cada centro hospitalario, evitando el ingreso de niños con sintomatología respiratoria a Unidades de Oncología y trasplantes.
- iii. La hospitalización se realizará en sala de aislamiento estándar o en sala de aislamiento de UPC, de acuerdo a los signos clínicos de gravedad del paciente. Si está disponible, preferir sala de aislamiento con presión negativa (si se descarta infección, pacientes deben trasladarse a habitaciones que correspondan según su institución (neutropénicos especialmente habitación con presión positiva)

##### **Criterios de hospitalización en sala de aislamiento estándar o básico:**

Se hospitalizarán en sala de aislamiento básico los niños con infección respiratoria leve y moderada, que cumplan los siguientes criterios: Tos, taquipnea, sin signos de gravedad clínica o neumonía severa, con saturación >92% con oxígeno ambiental.

##### **Criterios de hospitalización en UPC:**

Los criterios de hospitalización o traslado a UPC deben ser previamente establecidos en cada centro hospitalario. En general, se hospitalizarán en sala de aislamiento de UPC los niños con infección respiratoria grave, que cumplan los siguientes criterios: tos o dificultad respiratoria y al menos uno de los siguientes signos clínicos y hallazgos de laboratorio: cianosis central o saturación <92%, dificultad respiratoria severa: quejido, aleteo nasal, tiraje supraesternal, retracción torácica severa o disociación tóraco-abdominal, incapacidad o dificultad para alimentarse, disminución del estado de conciencia, letargo, pérdida de conocimiento o convulsiones, gasometría arterial: PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg, PaCO<sub>2</sub> > 50 mmHg, taquipnea severa. El diagnóstico de infección respiratoria grave es clínico, independiente de las imágenes

radiológicas, las que pueden ayudar en el hallazgo de complicaciones como atelectasias, derrame u otras. Se sugiere además estar atento a otras manifestaciones asociadas a cuadros graves como trastornos de la coagulación (tiempo prolongado de protrombina y elevación de dímero-D), daño miocárdico (aumento de enzimas cardíacas, cambios de ST-T en el electrocardiograma, cardiomegalia e insuficiencia cardíaca), disfunción gastrointestinal, elevación de enzimas hepáticas, rabdomiolisis, SDRA, sepsis, shock séptico, síndrome hemafagocítico y síndrome de activación macrofágica.

## **5. Diagnóstico de infección por SARS-CoV-2**

El diagnóstico etiológico se basa en la detección del material genético de SARS-CoV-2 mediante reacción de polimerasa en cadena (RPC), con transcripción reversa en tiempo real. El examen se realiza en muestras respiratorias: hisopado nasofaríngeo, secreción traqueal o lavado broncoalveolar (LBA). En caso de necesidad de realizar LBA, se debe mantener estudio habitual, especialmente agentes búsqueda de agentes fúngicos. En niños IC no se recomienda la realización de exámenes serológicos para el diagnóstico de SARS-CoV-2, debido a que depende la respuesta inmune del paciente.

**Se recomienda realizar búsqueda de SARS-CoV-2 a través de RPC desde muestras respiratorias en las siguientes situaciones clínicas:**

- Todo paciente inmunocomprometido oncológico en tratamiento quimioterápico, todo paciente receptor de TPH, paciente TOS, pacientes con uso de biológicos y cualquier paciente con algún grado de inmunocompromiso primario o secundario que presente síntomas respiratorios (tos, con o sin fiebre). Se estudiará al mismo tiempo infección por otros virus respiratorios mediante panel molecular, de acuerdo a la epidemiología.
- Pacientes asintomáticos con antecedente de contacto con un caso confirmado de COVID-19. En este caso se recomienda realizar una muestra de RPC nasofaríngea, para descartar o confirmar contagio. Recordar período de incubación máximo de 14 días para evaluar momento de toma de muestra en pacientes que persistan asintomáticos.
- Ante casos clínicos o epidemiológicamente sospechosos en los que se obtenga una primera RPC negativa junto con haber descartado infección por otros virus, se sugiere repetir el examen de RPC a las 48-72 horas para SARS CoV-2.
- Todo candidato a donante de órganos debe tener RPC COVID 19 muestra respiratoria y esta debe ser negativa
- Todo candidato a recibir un trasplante de órganos y precursores hematopoyéticos debe tener RPC COVID 19 de muestra respiratoria y esta debe ser negativa

**Otras herramientas diagnósticas:**

- TAC Pulmonar: Al igual que en otras infecciones respiratorias, en estos pacientes se recomienda el estudio con imágenes. En niños IC, la TAC de tórax ha demostrado una mejor sensibilidad en el diagnóstico de infecciones pulmonares, especialmente en pacientes neutropénicos. En relación a COVID-19, en una serie de 171 niños, el 65% de

ellos presentó neumonía y en una serie de 20 pacientes pediátricos, el 80% de ellos presentó alteraciones al TAC de tórax (en el 50% de los casos con imágenes bilaterales). Los hallazgos más frecuentemente encontrados fueron: imagen en vidrio esmerilado (60%) y consolidación con signo de halo (50%). Considerando el exceso de radiación al que están sometidos estos pacientes, se recomienda limitar el estudio con TAC de tórax en niños que estén cursando una infección moderada o grave. El estudio de imágenes no debe retrasar el diagnóstico etiológico ni el inicio del tratamiento específico en casos que lo requieran.

- Biomarcadores: Las imágenes en estos pacientes son indistinguibles de una infección fúngica invasora por hongos filamentosos y debido al alto riesgo de aerosolización durante fibroscopía, se sugiere utilizar galactomanano para evaluar la coinfección fúngica especialmente en pacientes con neutropenia febril prolongada.

## **6. Consideraciones sobre la quimioterapia y sobre la terapia inmunosupresora en pacientes en que se diagnostique COVID-19**

- En niños con cáncer en que se detecte infección por SARS-CoV-2 y se defina que tienen una infección respiratoria leve, se recomienda observación con el paciente hospitalizado al menos por 48 horas, sin instaurar terapia específica y se recomienda retrasar los ciclos de quimioterapia hasta que se objetive la resolución de la infección, definida por la presencia de dos exámenes de RPC negativos en dos días consecutivos.
- En niños con cáncer en que se detecte infección por SARS-CoV-2 y se defina que tienen una infección respiratoria moderada o grave, se recomienda instaurar terapia (ver sección específica) y retrasar los ciclos de quimioterapia hasta que se objetive la resolución de la infección, definida por la presencia de dos exámenes de RPC negativos en dos días consecutivos.
- En pacientes receptores de TPH en que se detecte infección por SARS-CoV-2 y se defina que tienen una infección respiratoria leve, se recomienda observación con el paciente hospitalizado al menos por 48 horas, sin instaurar terapia específica. Si se define que tienen una infección respiratoria moderada o grave, se recomienda evaluar inicio de terapia y disminuir cuanto sea posible el nivel de inmunosupresión, especialmente las dosis de corticoesteroides.
- En los casos en que no sea posible posponer los ciclos de quimioterapia ni disminuir la terapia inmunosupresora, se realizará el tratamiento recomendado para COVID-19 en concomitancia con la quimioterapia o la terapia inmunosupresora. Se debe tener especial cuidado con los niveles de los medicamentos e interacciones entre ellos.

## **7. Tratamiento**

No existe un tratamiento farmacológico antiviral comprobado para SARS-Cov-2. Hay un conjunto de moléculas que han sido usadas en China y otros países, sin una clara demostración de efectividad. De todo lo mencionado en la literatura hasta la fecha de esta



recomendación, un estudio pequeño sugiere que hidroxicloroquina tendría un efecto sobre la duración de excreción viral y aparece como la droga con mayor evidencia para su uso terapéutico, dentro de lo que está disponible en América Latina.

En base a lo reportado a la fecha se sugiere:

- a. Evitar la administración de medicamentos mediante nebulizaciones.
- b. Evitar administración de oxígeno en forma no invasiva.
- c. Evitar el uso de corticoesteroides, ya que se ha asociado a una mayor extensión en la excreción viral y un aumento en las cargas virales. En casos excepcionales, como el SDRA, shock séptico, encefalitis, síndrome hemofagocítico y broncoespasmo, podría utilizarse metilprednisolona intravenosa (1-2 mg/kg/día) durante 3 a 5 días.
- d. Inmunoglobulina intravenosa: No existe evidencia para recomendar su utilización, sin embargo, se ha descrito el uso empírico en casos graves o con hipoglobulinemia (< 400 mg/dL) con dosis de 1 g/kg/día por 2 días.

**Tratamiento específico:** Se recomienda iniciar tratamiento con hidroxicloroquina en los siguientes pacientes pediátricos IC con infección confirmada por SARS-COV-2 y con infección moderada a grave: pacientes en quimioterapia activa, post TPH, post TOS, usuarios prolongados de corticoesteroides. Se debe tener especial cuidado con interacciones farmacológicas. Se sugiere consultar <https://www.covid19-druginteractions.org/>

#### **Hidroxicloroquina:**

- Existen múltiples estudios en curso sobre utilidad en adultos especialmente, pero han aparecido reportes de complicaciones cardiológicas frecuentes en pacientes con esta terapia. Por este motivo, se sugiere su uso con monitorización estricta y en pacientes hospitalizados. Se sugiere una duración inicial del tratamiento de 5 días. No exceder 14 días. Se recomienda conversar con equipo de infectología la dosis al inicio y durante la evolución del tratamiento. Administrar según el siguiente esquema:
  - o Día 1: 5 mg/Kg/dosis cada 12 horas vía oral (2 dosis), no superar 400 mg cada 12 horas.
  - o Día 2 en adelante: 3 mg/Kg/dosis cada 12 horas vía oral, no superar 200 mg cada 12 horas.
- Efectos adversos:
  - o Prolongación del intervalo QT y arritmias secundarias. Se recomienda tomar un electrocardiograma (ECG) o, en su defecto, revisar algún ECG previo antes del inicio de la terapia con hidroxicloroquina. Se sugiere evaluar uso de otros medicamentos que prolonguen el QT (quinolonas, macrólidos, voriconazol, ondansetron, metadona, clorpromazina, cisaprida, risperidona, domperidona). Tomar un segundo ECG de control a las 48 horas de iniciado el tratamiento. Si el QTc se ha prolongado, se debe revisar qué fármacos puedan ser suspendidos

y/o ajustados en sus dosis, además de niveles de kalemia y magnesemia. Si el QTc > 450 ms, se recomienda suspender la hidroxicloroquina.

- Otros efectos adversos a vigilar son: hipoglicemia y toxicidad hematológica. Se sugiere evaluar glicemia y hemograma diariamente.

#### **Tocilizumab:**

- Como alternativa terapéutica de rescate en pacientes graves, con desregulación de la respuesta inflamatoria o con sospecha de síndrome hemofagocítico, se sugiere el uso de este anticuerpo monoclonal anti-IL-6. A la fecha de esta recomendación (20 de abril de 2020) no se ha demostrado eficacia clínica en niños con infección demostrada por SARS-CoV-2. La indicación de tocilizumab debe ser siempre discutida en forma multidisciplinaria. En caso de uso, se sugiere realizar niveles de IL6 en forma previa.
  - Dosis: 4 a 8 mg/kg/dosis, máximo 400 mg/dosis.
  - Administrar en infusión endovenosa de 60 minutos, por vía exclusiva.
  - No requiere ajuste en insuficiencia renal leve, pero no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa. La función renal debe ser estrechamente vigilada en estos pacientes.
  - Posibilidad de una segunda dosis, en pacientes sin respuesta clínica, siempre discutir en forma multidisciplinaria.

#### **Lopinavir/ritonavir:**

- Inicialmente, se usó este medicamento en pacientes con COVID 19, estudios más recientes no encuentran diferencias entre pacientes tratados y no tratados, por lo que no recomendamos su uso. Además la administración de este medicamento tiene importantes interacciones con otros que deben utilizar especialmente pacientes trasplantados (inhibidores de calcineurina y de mTOR)

En casos de COVID-19 muy grave, se debería considerar la retirada total de la inmunosupresión tras evaluar el riesgo de rechazo y de pérdida del injerto no vital. Evaluar asociar IGIV policlonal por su efecto inmunomodulador.

#### **Plasma Convaleciente:**

- No existen estudios con uso de plasma convaleciente en niños con COVID 19, aunque reportes de su uso en niños con cuadros graves han sido reportados. Actualmente se están llevando a cabo estudios evaluando su uso en pacientes adultos con alto riesgo de una evolución desfavorable y uso en pacientes con cuadro grave en nuestro país y en varios países reportados en Clinicaltrials.gov. Debemos seguir esos protocolos para ver si el plasma inmune obtenido de pacientes recuperados de COVID 19, pudiera constituir una terapia útil en pacientes pediátricos IC.

**Tabla 5. Principales reacciones adversas, interacciones y consecuencias clínicas relacionadas con el uso de terapia para COVID-19**

Medicamento	Reacciones adversas	Interacciones medicamentos	Consecuencia clínica
Hidroxicloroquina	Hematológico: Agranulocitosis, anemia, anemia aplásica, leucopenia, trombocitopenia	Ciclosporina	Aumento niveles plasmáticos de ciclosporina
	Hepático: Falla hepática aguda (rara), insuficiencia hepática (rara)	Quinolonas Cotrimoxazol	Hipoglicemia
	Gastrointestinal: Anorexia, diarrea, vómitos, náuseas.	Metadona Ondansetrón	Prolongación QT
Tocilizumab	Hematológico: Neutropenia (principalmente pacientes bajo 30kg), trombocitopenia, leucopenia.  Gastrointestinal: Diarrea, úlcera mucosa oral, úlcera gástrica, estomatitis, gastritis, dolor abdominal.  Hepático: Incremento de bilirrubina sérica, incremento de pruebas hepáticas.	Tacrolimus Ciclosporina	Contraindicado, aumento efecto inmunosupresor.

## 8. **Prevención y control de infecciones asociadas a la atención de salud (IAAS)**

- Pacientes pediátricos IC y sus familiares directos deben mantener distanciamiento social y cuarentena en forma prolongada para evitar contacto con SARS CoV 2.
  - Deben mantenerse al día en vacunaciones indicadas y especialmente recibir vacuna de influenza al igual que los que viven en su mismo domicilio.
  - Contactarse con su equipo tratante para intentar controles más distanciados e idealmente con uso de telemedicina.
  - Pacientes que deben acudir a quimioterapia y presentan síntomas respiratorios, deben comunicarse con su equipo tratante antes de acudir, para evitar contagio de otros pacientes.
  - En caso de tener que acudir a controles, deben seguir flujos diferenciados para que disminuyan los riesgos de contagio. Uso obligatorio de mascarilla quirúrgica (en lo posible N95, por duración más prolongada y mayor eficiencia para evitar esta y otras infecciones).
  - Trasplantes de órganos sólidos y precursores hematopoyéticos que no son urgentes, deben posponerse hasta tener condiciones epidemiológicas más seguras que permitan disminuir el riesgo de adquirir la infección en los receptores y en que esté asegurada la capacidad hospitalaria de camas críticas.
  - En caso de realizar TOS, se debe tener RPC SARS CoV2 negativa de donante y receptor.
- **Ubicación del paciente:**
- Todo paciente con sospecha de COVID 19 debe ser atendido en un box individual en una unidad previamente identificada y destinada para pacientes con sospecha de infección por SARS CoV2, siguiendo instrucciones de comité de IAAS. Se sugiere evitar el ingreso de pacientes con sintomatología respiratoria a las Unidades de Oncología, de TPH y de TOS.
  - La sala de atención de pacientes con sospecha y confirmación de COVID 19, debe tener buena ventilación (no es necesario usar sistemas especiales de manejo de aire), debe tener circulación restringida. Se limitará el ingreso de personal de salud a esa sala o box de aislamiento. Toda la atención del paciente se realizará en box o sala de aislamiento hasta traslado a sala de hospitalización según gravedad del paciente y en zonas del recinto previamente establecidas.
  - La habitación de hospitalización idealmente será individual y con baño exclusivo. Se debe contar con insumos e instalaciones para lavado clínico de manos y espacio para mantener y desechar los equipos de protección personal (EPP). Se debe mantener la puerta cerrada y la ficha clínica y cualquier tipo de registros fuera del aislamiento para evitar su contaminación. Los controles clínicos se realizarán por un integrante del equipo de salud, cautelando la exposición de las personas y cuidando el consumo de EPP.

- En cuanto al acompañante, sólo podrá entrar un padre/tutor legal durante la hospitalización. Debe permanecer durante la hospitalización y posteriormente realizar periodo de cuarentena con su hijo/a.
- **Precauciones:**
  - La atención del paciente se realizará aplicando las precauciones estándar y específicas de contacto y gotitas.
  - Precauciones estándar:
    - Higiene de manos: lavado de manos con agua y jabón con antisépticos; o higiene de manos con solución de alcohol. La técnica y duración del lavado de manos y frotación con solución de alcohol debe cumplirse según recomendaciones de la OMS.
    - Equipo médico de uso individual para cada paciente (estetoscopio, termómetro, etc).
    - Uso de EPP (mascarilla, protección ocular con escudo facial, guantes impermeables, delantal con manga impermeable, desechable).
    - Manejo de equipos, desechos y ropa de pacientes en forma diferenciada.
  - Precauciones adicionales de contacto y gotitas:
    - En la atención clínica directa del paciente sospechoso o confirmado, se impone el siguiente EPP:
      - Delantal plástico con manga larga y desechable
      - Guantes: de procedimiento, impermeables y desechable. Si se realiza un procedimiento invasivo deben usarse guantes estériles (Intubación)
      - Escudo facial: para protección de conjuntivas y mucosas
      - Mascarilla quirúrgica para atención clínica del paciente
      - Mascarilla de alta eficiencia (filtro N95): para procedimientos que generen aerosoles: broncoscopía, reanimación cardiopulmonar, ventilación no invasiva, intubación endotraqueal, ventilación manual, inducción del esputo, aspiración de secreciones respiratorias, necropsias. La mascarilla debe ser preformada no colapsable y hermética que cubra completamente nariz y boca.
  - Tiempo de aislamiento del paciente y su acompañante:
    - Los pacientes IC podrían excretar el virus por mayor tiempo que los inmunocompetentes, por lo que el tiempo de aislamiento dependerá de la evolución clínica y de la presencia de dos RPC negativas para SARS-CoV-2 separadas por 24-48 horas. Posterior a esto el paciente y su acompañante deberán respetar una cuarentena de un mes.

Lecturas recomendadas:

1. 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. doi:10.1001/jama.2020.2648
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-733. doi:10.1056/NEJMoa2001017
3. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;19:1-2. doi:10.1056/NEJMoa2002032
4. 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(10224):565-574. doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8
5. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris D, Holbrook M, Gamble A, Williamson B. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020. doi:10.1056/NEJMc2004973
6. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open- label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;(March):1-24.
7. Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. *Pediatr Pulmonol*. 2020;(February):1-6. doi:10.1002/ppul.24718
8. Al-Khatib, S. M., LaPointe, N. M. A., Kramer, J. M., & Califf, R. M. What Clinicians Should Know About the QT Interval, *JAMA* April 23/30, 2003 289(16). doi:10.1001/jama.289.16.2120
9. Dickinson, D. The normal ECG in childhood and adolescence, *Heart* 2005 Dec; 91(12): 1626– 1630
10. Paganini, H. Santolaya de P, M. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica, *Rev Chil Infect* 2011;28(Supl 1): 10-38. DOI 10.4067/S0716-10182011000400003

11. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, Zhang W, Wang Y, Bao S, Li Y, Wu C, Liu H, Liu D, Shao J, Peng X, Yang Y, Liu Z, Xiang Y, Zhang F, Silva RM, Pinkerton KE, Shen K, Xiao H, Xu S, Wong GWK; Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study Team SARS-CoV2 Infection in Children. NEJM 2020 Mar 18. doi: 10.1056/NEJMc2005073. [Epub ahead of print]
12. Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: different points from adults [published online ahead of print March 5, 2020]. Pediatr Pulmonol. 2020. <https://doi.org/10.1002/ppul.24718>
13. [J Crohns Colitis](#). 2020 Mar 26. pii: jjaa061. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa061. [Monteleone G<sup>1</sup>, Ardizzone S](#). Are patients with inflammatory bowel disease at increased risk for Covid-19 infection? DOI:[10.1093/ecco-jcc/jjaa061](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa061)
14. Recomendaciones para el tratamiento de receptores de TOS con diagnóstico de COVID-19. Con el aval de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) y la Sociedad Española de Trasplantes (SET).
15. Endoscopy in inflammatory bowel diseases during the COVID-19 pandemic and post-pandemic period Marietta Iacucci, Rosanna Cannatelli, Nunzia Labarile, Ren Mao, Remo Panaccione, Silvio Danese, Gursimran S Kochhar, Subrata Ghosh\*, Bo Shen\* The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic is changing the management of many chronic. [www.thelancet.com/gastrohep](http://www.thelancet.com/gastrohep) Published online April 16, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30119-9](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30119-9)
16. The Importance of Prioritizing Pre and Posttransplant Immunizations in an Era of Vaccine Refusal and Epidemic Outbreaks Amy G. Feldman, MD, MSCS,<sup>1</sup> Evelyn K. Hsu, MD,<sup>1</sup> and Cara L. Mack, MD<sup>1</sup>. Transplantation. January 2020, Volume 104. Number 1.
17. Invasive fungal diseases during COVID-19: We should be prepared. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2020.100971>.
18. Multicenter initial guidance on use of antivirals for children with COVID-19/SARS-CoV-2. Published by Oxford University Press on behalf of The Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society.