

Manejo Clínico de los Niños y Adolescentes ante la Pandemia de COVID-19.

Clinical Management of Children and Adolescents in the COVID-19 Pandemics.

Wilson, Astudillo ⁽¹⁾; Salinas, Antonio ⁽²⁾; Píolatti, Andrés ⁽³⁾; Bastos, Zemilson ⁽⁴⁾; Comba, Jhon ⁽⁵⁾; Mendinueta, Carmen ⁽⁶⁾; Fernández, Rodrigo ⁽⁷⁾; Zapata, Ricardo ⁽⁸⁾; Díaz, Elizabeth ⁽⁹⁾; Ruiz, Rosana ⁽¹⁰⁾; De la Fuente, Carmen ⁽¹¹⁾.

“La Medicina es una ciencia social y la política no es más que Medicina en una escala más amplia.”

Rudolf Virchow (1821-1902)

Padre de la patología moderna y fundador de la medicina social.

Resumen

Introducción: La rápida diseminación de un nuevo coronavirus 2, designado como SARS-CoV-2 por el Síndrome agudo respiratorio grave que provoca, ha promovido una pandemia global con más de 83.516.987 de infecciones y más de 1.818.336 de muertes hasta el 31 de diciembre de 2020 (Fuente: Johns Hopkins Center for Systems Science and Engineering).

La incidencia en la población pediátrica es menor que en la adulta, en torno al 0,8-10 %⁽¹⁻⁵⁾. Según los datos disponibles, los niños y adolescentes tienen síntomas leves o moderados y un mejor pronóstico en relación a los adultos, y el curso de la enfermedad tiende a ser más severo en lactantes y en niños con patologías subyacentes, habiéndose reportado casos graves con hipotensión y afectación sistémica^(1,5-7). Si bien existen todavía pocos datos publicados, revisaremos la presentación de la COVID 19 en los niños: detección, severidad, prevención, tratamientos, sus problemas sociales y el más reciente síndrome inflamatorio multisistémico.

Palabras clave: COVID-19, niños, cuidados paliativos, problemas sociales, síndrome pediátrico inflamatorio multisistémico.

Abstract

Introduction: The rapid spread of a new coronavirus 2, designated as SARS-CoV-2 because of the severe acute respiratory syndrome it causes, has promoted a global pandemic with more than 83.516.987 infections and more than 1.818.336 deaths as of December 31, 2020 (Source: Johns Hopkins Center for Systems Science and Engineering).

The incidence in the pediatric population is lower than in the adult, around 0.8-10 %⁽¹⁻⁵⁾. According to the available data, children and adolescents have mild or moderate symptoms and a better prognosis in relation to adults, and the course of the disease tends to be more severe in infants and children with underlying pathologies, with severe cases with hypotension having been reported and systemic involvement^(1,5-7). Although there are still few published data, we will review the presentation of COVID 19 in children: detection, severity, prevention, treatments, its social problems and the most recent multisystemic inflammatory syndrome.

Key words: COVID-19, children, palliative care, social problems, pediatric multi-system inflammatory syndrome.

Epidemiología

La COVID-19 afecta a los niños con una incidencia variable^(1,2) < 1 año: 15 %, 1 a 4 años: 11 %, 5 a 9 años: 15 %, 10 a 14 años: 27 %, 15 a 17 años: 32 %. Se contagian generalmente de un adulto por exposición en el hogar⁽¹⁾. No está clara la transmisión de unos niños a otros, aunque existen trabajos que sugieren que los niños asintomáticos pueden desempeñar un papel en la transmisión y que el contagio en menores de 18 años puede llegar a un 27 %⁽⁶⁾. En Wuhan lo fueron un 20 %⁽⁷⁾. Un caso confirmado de COVID-19 es aquel paciente en el que se ha detectado el SARS-CoV-2 mediante la positividad del test RT-PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa), la prueba gold standard en cualquier muestra clínica (vía respiratoria, sangre, heces o LCR). En el estudio multicéntrico multinacional de Götzinger *et al*, 2020⁽⁸⁾ 582 niños y adolescentes con COVID-19 de 77 instituciones europeas de 21 países cumplieron estos criterios diagnósticos y clínicos y se había localizado el caso índice. El 78% de los niños (454) provenía de centros terciarios

(1) Neurólogo. Presidente de Paliativos Sin Fronteras. San Sebastián España.

(2) Oncólogo. Hospital Virgen de la Candelaria. Tenerife. Vicepresidente 2º de PSF España.

(3) Pediatra. Hospital Clínico Universitario de Valencia. España.

(4) Anestesiista. Rio de Janeiro. Brasil. PSF Brasil.

(5) Patólogo. Hospital Universitario Donostia. San Sebastián.

(6) Médica general. San Sebastián.

(7) Anestesiólogo, Director Capítulo Chileno Paliativos Sin Fronteras.

(8) Pediatra H. Peñafiel Chile, Médico PSF Chile.

(9) Anestesiista. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Lima. Perú.

(10) Oncología. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Lima. Perú.

(11) Internista. Vicepresidente 1 de PSF España.

o cuaternarios, 9% (54) de secundarios y 13% (74) de atención primaria. La edad media fue de 5 años (3 días a 18 años), siendo la proporción de 1,15 niños por cada niña. El origen de infección más frecuente fue un padre en 324 (56 %) y un hermano para 24 (4%) de individuos. En 234 (40 %) restante se debió a una persona ajena. El primer día se define como el día en que aparece el primer síntoma⁽¹⁻⁵⁾.

Si bien la causa por la que la COVID-19 sea menos común y severa en los niños y adolescentes que en los adultos no está clara, existen varias hipótesis: que un mecanismo molecular haga que los niños sean menos susceptibles a la infección; que estos tengan menos receptores ACE2, que es la proteína de entrada del virus en el organismo; que el cumplimiento del calendario vacunal les proporcione una hiperestimulación inmunológica que promueva una interferencia viral en el tracto respiratorio de los niños y reduzca la carga viral de SARS-CoV-2^(1,5-8). Un estudio de Jones T. *et al*, 2020, sobre la carga viral de los niños entre 0-6 años, revela que ésta no difiere significativamente de los adultos y que los niños pueden ser menos sintomáticos y tan infecciosos como los adultos, lo que puede tener importancia en una más alta probabilidad de transmisión, por la mayor actividad física y cercanía social de los niños⁽⁹⁾. Se necesitan más estudios sobre carga viral que confirmen estos resultados.

Formas de presentación: Es esencial determinar el nivel de asistencia que requieren los niños para planificar la respuesta a la pandemia. Para Chiotos, *et al* 2020⁽¹⁰⁾, se pueden clasificar según su clínica en:

- **Leve o moderada:** No se requiere un nuevo o un mayor suplemento de oxígeno.
- **Grave:** Nuevo requerimiento de oxígeno suplementario o aumento del basal a menos de que exista una nueva necesidad de apoyo ventilatorio (no invasivo o invasivo).
- **Crítica:** Necesidad nueva o aumentada de ventilación no invasiva o invasiva, sepsis, fallo multiorgánico o empeoramiento clínico rápido.

En un estudio de Liguoro, *et al*, en 2020⁽¹¹⁾, 7.480 niños menores de 18 años con diagnóstico confirmado de COVID-19, con una media de edad de 7,6 años, de Italia, 44 %; de EE. UU, 34 %; y chinos, 18,2 %: 15 % fueron asintomáticos; 42 %, leves; 39 %, moderados (con evidencia clínica y radiológica de neumonía, sin hipoxemia), 2%, graves (con disnea, cianosis central e hipoxemia), 0,7 %, críticos (con síndrome respiratorio agudo, insuficiencia respiratoria y shock), falleciendo, 6 (0,08 %). La presencia de marcadores inflamatorios elevados (Prot.C Reactiva, procalcitonina, interleukina 6, HDL, ferritina y dímero D) al ingreso o en la hospitalización está asociada a enfermedad grave. Es también posible la aparición del síndrome inflamatorio multisistémico en niños, que veremos más adelante. Los médicos deben tratar de identificar pronto a los pacientes de alto riesgo e informar a la familia de que se restringirán los contactos en su traslado y cuidado por las políticas institucionales de control de la infección y aislamiento⁽²⁻¹²⁾.

Hallazgos clínicos: Los síntomas en la COVID-19 son similares en niños y adulto^(1,2-5). Si bien la mayoría tiene una

enfermedad asintomática, leve o moderada que se recupera en una a dos semanas desde el inicio, se han reportado casos severos de neumonía, insuficiencia renal y muerte^(1,6).

TABLA 1: En niños menores de 12 meses se incluyen como hallazgos adicionales: dificultad para comer y fiebre sin causa aparente ⁽¹³⁾.

| Frecuencia de los síntomas | % 0-9 años | % 0-9 años |
|----------------------------------|------------|------------|
| Fiebre, tos, dificultad o disnea | 63 | 63 |
| Mialgia | 10 | 10 |
| Rinorrea | 13 | 13 |
| Cefaleas | 15 | 15 |
| Náuseas/vómitos | 10 | 10 |
| Dolor abdominal | 7 | 7 |
| Diarrea | 14 | 14 |
| Pérdida de olfato o gusto | 1 | 1 |

La fiebre mayor de 38° fue la presentación más frecuente en el trabajo de Götzinger⁽⁸⁾, seguida de los síntomas respiratorios y gastrointestinales. Los cambios cutáneos son ocasionales e incluyen erupciones maculopapulares, urticariales y vesiculares. En relación a los síntomas neurológicos, Li Y, Li H, *et al*⁽¹⁴⁾ estudiaron a 22 niños de entre 0,8 y 72 meses (media de edad: 36 meses) por cefaleas, rigidez de nuca y crisis comiciales, detectando una infección sospechosa del SNC y anticuerpos IgM de coronavirus en suero, LCR o ambos. Diez de estos niños tuvieron pleocitosis y 8, anomalías en la imagen cerebral, pero todos se recuperaron. El 16% (92) fue asintomático.

Hallazgos de laboratorio: El hemograma fue normal en la mayoría de los casos. Un 17 % tuvo leucopenia y un 13 % neutropenia o linfopenia. Un tercio de pacientes tuvo una elevación de la proteína C reactiva > 5 mg/l, o procalcitonina elevada > 0,5 ng/ml. También se han detectado elevaciones de la CPK, transaminasas y HDL. El aumento notable de marcadores inflamatorios y la linfopenia pueden indicar un síndrome inflamatorio multisistémico. En el 46 % de niños con un curso de enfermedad grave se puede apreciar una disfunción renal^(1,2,5-15).

Hallazgos de imagen: Pueden estar presentes antes que los síntomas. Es posible encontrar hasta un 47 a 57 % de anomalías radiológicas⁽³⁻⁸⁾. Entre los hallazgos más frecuentes se aprecian neumonía, pequeños derrames pleurales, consolidaciones alveolares focales y atelectasias^(1,5-8), de Liguoro *et al*, 2020⁽¹¹⁾ entre los 605 niños a los que se hizo un TAC torácico, encontraron que 33 % fueron normales, 29 % tuvo opacidades tipo vidrio deslustrado y en 27 % y 23 % se describieron hallazgos unilaterales o bilaterales inespecíficos⁽¹¹⁻¹⁶⁾. En la TAC o ecografía abdominal se observó líquido libre, ascitis, inflamación intestinal y mesentérica, incluyendo ileitis terminal, adenopatías/adenitis mesentérica y edema perivesicular^(1,2,5-16).

Manejo Clínico

Domicilio: Los niños con COVID-19 sospechada o documentada con síntomas leves (fiebre > 38° tos, faringitis, y otros síntomas respiratorios), deberán ser tratados en casa⁽⁵⁾. Dado que todavía no hay tratamiento específico ni vacuna para el virus, la atención en estos casos se orientará a proporcionar un cuidado de soporte y a la prevención de la transmisión mediante aislamiento, al control del posible deterioro clínico y cuidado de apoyo, siguiendo los controles habituales para los síntomas molestos, y a la prevención de transmisión a través de evitar la dispersión buco-nasal por medio de mascarillas, la higiene de manos con agua y jabón, el uso de desinfectantes con alcohol y geles (cuando sea posible y con seguridad), mantener la distancia social (que incluye a los amigos o miembros de la familia) y evitar el contacto con animales. Los CDC⁽²⁾ en los Estados Unidos recomiendan mascarillas a todos los individuos mayores de 2 años en sitios públicos donde la distancia social pueda ser difícil de mantener. Dada la posibilidad de transmisión de los asintomáticos, los CDC sugieren no reunir a los niños con otros de la zona, procurar seguir con la distancia de 1,5 metros y aislar a los afectados en habitaciones separadas, evitando compartir almohadas, mantas, utensilios y el baño^(1,2,5,15-16).

La duración óptima del aislamiento es incierta porque no se conoce cuánto tiempo una persona permanece infecciosa, si bien parece haber un amplio margen, de 11 a 20 días, siendo la duración mayor para los sintomáticos que los asintomáticos (17 vs 11 días). Si los pacientes son más complejos o con mayor riesgo por padecer una enfermedad cardíaca congénita, trastornos neurológicos, genéticos, o metabólicos que puedan aumentar el compromiso inmunológico, se advertirá a sus cuidadores que requerirán reevaluación e ingreso urgente si presentan alguno de estos síntomas que tienden a aparecer a la semana del inicio de los síntomas^(1,2,5,8-9):

- Respiración dificultosa (en lactantes: quejido, cianosis central, rechazo alimentario).
- Dolor torácico o sensación de presión.
- Labios o rostro azulado.
- Hallazgos asociados con shock (p.ej. frialdad, calosfríos, piel moteada, confusión, dificultad para despertarse, micción disminuida).

Se prestará una especial atención a los niños con Síndrome de Down (SD), porque tienen cambios crónicos en su sistema inmunológico que les predispone a una mayor prevalencia de enfermedades autoinmunes y mortalidad por infecciones virales, como el virus respiratorio Sincitial y el H1N1, bacterianas y sepsis⁽¹⁷⁻²³⁾. Tienen marcadores de inflamación crónica, incluso en ausencia de infecciones detectables, con hiperactividad relacionada con el interferón, altos niveles de citoquinas inflamatorias, lo que les hace más vulnerables en la COVID-19. Tienen 16, 8 y 335 más probabilidades respectivamente de hospitalización, intubación y muerte que los pacientes sin SD⁽¹⁹⁻²¹⁾.

Ingreso hospitalario: Son candidatos a ingreso los pacientes con una afectación grave o enfermedad de tracto respiratorio inferior, en particular si son menores de un mes, con condiciones médicas preexistentes o compromiso inmunológico, fiebre, signos o síntomas del tracto respiratorio inferior, signos radiológicos de neumonía y coinfección viral, por ser más proclives a requerir apoyo respiratorio o inotrópico, lo que tiene importantes implicaciones para planificar el servicio y las necesidades de UCI en el invierno^(1,5,8-24).

TABLA 2: Condiciones patológicas que aumentan el riesgo de enfermedad grave⁽¹⁻⁵⁾.

| |
|--|
| • Condiciones que comprometen la inmunidad (tratamiento quimioterápico, trasplante reciente de células hematopoyéticas, trasplante de órganos sólidos, infección VIH (con CD4 ≤ 15 %) y síndrome de Down ⁽¹⁶⁻²³⁾). |
| • Enfermedades cardíacas (miocardiopatía, enfermedad cardíaca congénita cianótica no reparada), respiratorias y neurológicas crónicas. |
| • Lactantes con antecedentes de prematuridad. |
| • Enfermedad neuromuscular con aclaramiento respiratorio alterado. |
| • Diabetes tipo I pobremente controlada. |
| • Obesidad grave. |
| • Presentación inicial de enfermedad COVID-19 severa. |

El cuidado de soporte (apoyo respiratorio, hidratación, monitoreo del síndrome de liberación de citoquinas) es la base de atención en la enfermedad severa⁽⁵⁾. En general, muy pocos niños (2,5-4,1 %) con COVID-19 requieren hospitalización⁽²⁵⁾. De los 582 individuos afectados del estudio de Götzinger⁸, 363 (62%) fueron admitidos al hospital y 48 (8%) requirieron ingreso en una UCI para soporte adicional, esto es un 13 % de los hospitalizados. Este mayor número de ingresos pudo deberse a su mayor gravedad. Más de la mitad, en concreto, 379 niños (65 %), tuvo signos y síntomas de tracto respiratorio superior y un cuarto, del inferior. La presencia de enfermedades previas aumenta la hospitalización. Se ofrecerán cuidados de soporte (líquidos y apoyo electrolítico, control del síndrome de liberación de citoquinas) como la principal terapia a todos los pacientes pediátricos, en especial a los que tengan COVID-19 severa o crítica, por la mejoría de la calidad de vida que éstos ofrecen. En los niños la afectación respiratoria parece tener un curso más benigno que en los adultos, donde existe típicamente una neumonía intersticial severa y una hiperactivación de la cascada inflamatoria. El tratamiento sintomático es similar para los síndromes respiratorios altos y gastrointestinales. Estas medidas^(1,2-5) se reflejan en la Tabla 3.

TABLA 3: Medidas de soporte hospitalario en la COVID-19^(1,8)

| |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Provisión de apoyo respiratorio, oxígeno suplementario y apoyo ventilatorio (no invasivo o invasivo); el estatus respiratorio puede cambiar de forma súbita en la primera semana de los síntomas. • Adecuada provisión de líquidos y electrolitos. |
| <ul style="list-style-type: none"> • Utilización de antibióticos empíricos en caso de una neumonía asociada y continuación de antibioticoterapia según cultivos. |
| <ul style="list-style-type: none"> • Evaluación del síndrome de liberación de citoquinas a través del control tensional por posible hipotensión, saturación de oxígeno por posible hipoxemia y biomarcadores. |
| <ul style="list-style-type: none"> • Pulsioximetría para evaluar la hipoxemia. |
| <ul style="list-style-type: none"> • Proteína C reactiva basal, dímero D, ferritina y HDL basales y control dos a tres veces por semana o si existe alguna causa de preocupación de agravamiento de la enfermedad. |

Tratamiento antiviral: No existen actualmente opciones de tratamiento antiviral de probada eficacia en la COVID-19, por lo que se recomienda que éste se considere de forma individual y se haga dentro del contexto de un estudio clínico^(24,25). Podría estar justificado en la enfermedad grave o crítica, o bien de tipo leve o moderada con una condición subyacente que vaya en aumento o pueda agravar el riesgo de enfermedad severa. En estos casos se sugiere remdesivir, que parece ser moderadamente beneficioso y bien tolerado en adultos, en particular en los pacientes que no están críticamente enfermos^(1,2,5-8). Parece que no aumenta la supervivencia, pero sí reduce el tiempo de estancia hospitalaria. Un comité de expertos se inclinó por su empleo sobre otros agentes, basados en los datos in vitro y estudios animales, incluyendo en primates no humanos, y datos recientes sobre el empleo compasivo en humanos⁽²⁵⁾. Su dosificación se hará según peso^(1,2-5):

- ≥ 3.5 a < 40 kg: 5 mg/kg intravenoso (IV) dosis de carga el día 1, seguida de 2.5 mg/kg IV c/ 24 h por 5 a 10 días (5 días para aquellos con respuesta clínica rápida).
- ≥ 40 kg: 200 mg IV dosis de carga el día 1, seguida por 100 mg IV c/24 h por 5 a 10 días (5 días para aquellos con respuesta clínica rápida).

En algunos países, como Italia y España, las Guías Nacionales indican el empleo de hidroxiquina^(5,8-26), mientras que en otros países se requieren más datos. Se piensa que la hidroxiquina altera el pH endosomal y lisosomal, inhibiendo la replicación viral y la propagación, aunque no se conoce el mecanismo exacto de su actividad antiviral. Fue el antiviral más usado en 40 (7%) de pacientes de Götzinger⁽⁸⁾, seguido del remdesivir en 17 (3%)⁽⁸⁾. Su eficacia es incierta en niños en la COVID-19. Para Daville⁽¹⁻⁵⁾ y la FDA⁽²⁷⁾, no debe administrarse remdesivir con hidroxiquina o cloroquina porque la coadministración puede reducir la actividad antiviral, por lo que se sugiere no usarla y se suspendió su indicación en base a un informe hoy científicamente desacreditado. En España se están realizando tres ensayos clínicos rigurosos con este fármaco para estudiar si es eficaz en las personas en residencias, en las embarazadas y en los profesionales sanitarios. En espera de sus resultados, la Agencia Española de Medicamentos⁽²⁸⁾

recordó en mayo de 2020 que es un tratamiento potencial para COVID-19 en pacientes con enfermedad leve/moderada con factores de riesgo de mala evolución y que deberá evitarse en niños con anomalías de QTc y en los que toman medicinas como la azitromicina, por sus interacciones:<https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>. Recomienda que su empleo sólo se hará en pacientes hospitalizados con la supervisión adecuada, porque puede conducir a una severa toxicidad, inclusive la muerte⁽²⁸⁾. El número de niños que ha recibido tratamiento antiviral o inmunomodulador es todavía pequeño para sacar conclusiones⁽⁸⁾. Se están realizando estudios con hidroxiquina, lopinavir, ritonavir, favipiravir, remdesivir y con inmunomoduladores, por incertidumbres sobre opciones de tratamiento específicas^(1,5,8,28-29).

Las terapias coadyuvantes para complicaciones inmunológicas de la COVID-19 no se usan de forma rutinaria (p.ej glucocorticoides, interferón beta 1 b, plasma de convalecientes) en el tratamiento de los niños, excepto en el contexto de un ensayo clínico, porque los beneficios y riesgos son inciertos, aunque existen evidencias preliminares que sugieren que los **glucocorticoides** en dosis bajas son beneficiosos en adultos con COVID-19 severo a la semana de la enfermedad y con necesidades de oxigenoterapia o ventilación mecánica. En el caso de los niños graves que no puedan participar en un ensayo, que requieran oxígeno suplementario y con riesgos de progresión de la enfermedad, pueden usarse hasta por 10 días dosis bajas de dexametasona, 0,15 mg/kg oral, IV, o por vía nasogástrica (NG) una vez al día (dosis máxima 6 mg/dosis); prednisona 1 mg/kg oral o NG una vez al día (dosis máxima 40 mg/dosis) o metilprednisolona 0,8 mg/kg IV una vez al día (máxima dosis: 32 mg/dosis)⁽¹⁻⁵⁾. Aunque no hay datos disponibles sobre la vitamina A en la COVID 19, se podría utilizar en esta viremia porque su empleo se ha asociado a una menor morbilidad y mortalidad en la neumonía asociada al sarampión. Se debe asegurar una ingesta adecuada de vitamina D en niños poco expuestos a luz solar⁽¹⁻⁵⁾.

El cuidado de soporte en niños con COVID-19: Si la atención en una UCIP no parece ser ya adecuada por la situación del paciente, se intensificarán los cuidados de confort de alta calidad, compasivo y de confort y de apoyo a su familia. En el caso de la COVID-19, la fase final puede ser muy molesta y rápida, con una duración de pocas horas. Los síntomas más comunes en esta etapa son: fiebre y temblores, disnea severa, tos, delirio y agitación. Es esencial mantener el contacto con un servicio pediátrico paliativo para consejo y apoyo, especialmente si:

- El paciente ha tenido relación con este especialista.
- Se necesita soporte y consejo en el manejo de los síntomas si son complejos o éstos no responden a las guías clínicas.
- La decisión es no intensificar el tratamiento por el deterioro y el pronóstico incierto.

Fiebre: Se considera significativa cuando la temperatura corporal sea de 37,50 o mayor si la toma es oral, 37,20, o mayor si es axilar, 37,80 o mayor si es timpánica, 38,0 o más si la toma es rectal. Los AINE están contraindicados en las infecciones por COVID-19, pero pueden usarse a la menor dosis posible en el final de la vida, según sean beneficiosos de forma individual⁽¹²⁾.

Disnea: Tanto la COVID-19, como otras condiciones no COVID-19 (compromiso respiratorio por neuroinestabilidad o enfermedad metastásica pulmonar), pueden causar severa disnea/sufrimiento al final de la vida. No se recomiendan ventiladores externos para no difundir más los virus. Los opioides reducen la percepción de la disnea⁽¹²⁾. Otras medidas útiles son: para niños de 1-11 años: Morfina en solución oral (Oramorph) (10 mg/5ml) 100 µ/kg. (máx. 2,5 mg) c/4h. VO, por razones necesarias (PRN). Para 12-17 años Oramorph (10 mg/5ml), 2,5 mg c/4h VO PRN.

Agitación y sufrimiento: Si se necesitan ansiolíticos y sedación: Para 1-9 años: Midazolam bucal 50-100 µ/kg PRN (máx. 2,5 mg); para 10-17 años: Midazolam bucal 1,5-3 mg. Para 10-17 años: Lorazepam 0,5-1 mg. c/8 h SL PRN.

Delirio⁽¹²⁾: Es un estado confusional agudo que puede acompañar a las personas en el final de la vida. Se caracteriza por un cambio súbito de conciencia de pocas horas a días que puede variar durante el día. La persona puede aparecer confusa en unos momentos y normal en otros. Puede comportarse de forma diferente o no habitual y volverse más agitada o somnolienta. Se proponen estas medidas farmacológicas:

- 1ª Línea para 1-9 años: Midazolam oral 50-100 µ/kg (máx. 2,5 mg). Para 10-17 años: Midazolam oral 1,5-3mg.
- 2ª Línea.
 - Opción 1ª: 1 a 17 años: Haloperidol 10-20 µ/kg c 8-12 h PRN por vía oral (máx. 5 mg dos veces al día).
 - Opción 2ª. 2-11 años: Levomepromazina 50-100 microgramos/kg, 2 veces al día PRN VO, (máx. 1 mg/kg/dosis; 25 mg/dosis), 12-17 años: Levomepromazina 3 mg c/12 h PRN VO, (dosis máxima 25 mg /dosis).
 - Opción 3ª: Para 10-17 años: Lorazepam SL 0,5-1 mg. c/8 h y PRN.

Mortalidad: Si bien se han descrito casos mortales en la COVID-19 en niños, en su mayoría parece tener un curso asintomático, leve o moderado y se recupera al cabo de una o dos semanas de los síntomas iniciales. En el trabajo de Gotzinger⁽⁸⁾, 4 niños fallecieron, todos mayores de 10 años, a los 3,9, 11 y 17 días del inicio de los síntomas. Los restantes 587 pacientes estuvieron vivos cuando el estudio terminó. En 460 (80%) no hubo secuelas. En el de Liguoro⁽¹¹⁾, con 7480 niños, la mortalidad fue de 0,08 %. Los CDC de Estados Unidos han referido 2.572 casos confirmados de COVID-19 en abril 2020, representando solo el 1,7 % de los casos totales⁽²⁾ y tres muertes. En China, solo se reportó una muerte entre los 965 casos confirmados. Las secuelas también parecen ser raras en niños y adolescentes, salvo en el síndrome inflamatorio multisistémico. Como los que tienen una enfermedad leve no vienen a consulta y no son diagnosticados, es muy probable que la mortalidad sea menor al 0,1%. Se requieren, no obstante, más estudios para poder determinar el pronóstico a largo plazo de los niños afectados.

Situación social y efectos de la COVID-19 en los niños

Los niños son menos afectados clínicamente por COVID-19 que los adultos, pero han sufrido mucho por el impacto indirecto de la pandemia, no solo por la separación o pérdidas en sus propias

familias. Aunque se han hecho progresos sustanciales por la salud de los niños en las dos últimas décadas, esta pandemia los ha puesto en peligro. Las proyecciones sugieren que un millón de muertes por causas prevenibles podrían haberse producido por un acceso disminuido a la alimentación y la alteración de los servicios de salud esenciales. El cierre de escuelas y las restricciones en el movimiento para reducir la difusión del virus han alterado el funcionamiento social y exacerbado los desequilibrios en el mundo. Ochenta millones de niños menores de un año de al menos 68 países están en riesgo de enfermedades que son prevenibles por la vacuna como la difteria, sarampión y polio⁽⁵⁾. La OMS considera que la vacunación rutinaria es un servicio preventivo esencial que no se debe pausar, pues la suspensión de la inmunización aumenta el riesgo de brotes de enfermedades prevenibles⁽³⁰⁻³¹⁾. El cierre de las escuelas puede ser más lesivo para los niños con necesidades de cuidados especiales, aquellos que reciben servicios en el colegio (alimentación, terapia del lenguaje, conducta, autismo, trastornos de hiperactividad y déficit de atención) o que tienen barreras para el aprendizaje a distancia (falta de acceso a internet, a una tableta o barreras de lenguaje)⁽⁵⁾.

El confinamiento prolongado en casa, sin balcones ni terrazas, ni posibilidad de salir a los parques, si bien puede ser una oportunidad para facilitar las relaciones padres-hijo, es capaz de afectar la salud mental y física de los niños y hacerlos menos activos físicamente, que pasen más tiempo con tabletas u ordenadores y tengan una pobre calidad de alimentación. Algunos niños durante el confinamiento han tenido menor acceso a los servicios sociales y han sufrido violencia doméstica y diversos estresores mentales, como temor a la infección, aburrimiento y aislamiento social⁽³²⁻³³⁾.

Es posible que aumenten la depresión y ansiedad en un 20 % de niños. Los clínicos deben observar signos de estrés parental, irritabilidad, depresión y comportamientos crueles ante la conducta de los niños, por lo que deberán preguntar a los padres sobre el uso de sustancias tóxicas y niveles de estrés y hablar con ellos sobre cómo manejarlo, con métodos de afrontamiento y derivarlos a servicios especializados.

Según Jeffrey D Sachs⁽³²⁾, Prof. de la Universidad de Columbia, “existen varios factores que determinan la tasa de mortalidad por la COVID-19 de un país: la calidad del liderazgo político, la coherencia de la respuesta del gobierno, la disponibilidad de camas en hospitales, su apertura a los visitantes internacionales y la estructura demográfica de la población. Sin embargo, una característica estructural profunda parece estar dando forma al papel de estos factores: la distribución de ingresos y de riqueza de los países. Más desigualdad también significa que más gente vive en condiciones de hacinamiento y, por tanto, que no puede protegerse de manera segura contra la pandemia. En muchos de los países se está siendo testigo de los enormes costos de la desigualdad masiva: gobernanza inepta, desconfianza social y una inmensa población de gente vulnerable que no puede protegerse del avance de los daños. De forma alarmante, la propia epidemia está ampliando aún más las desigualdades”.

La recuperación de la pandemia es una oportunidad para la solidaridad internacional y para que los gobiernos puedan reevaluar prioridades para avanzar en el desarrollo humano y reducir desigualdades, especialmente en la infancia, con una mayor inversión en su mejor nutrición, en la atención materna

en el embarazo e infancia, en la educación y en expandir la protección social para salvaguardar el acceso a dietas nutritivas y a servicios esenciales⁽³²⁻³³⁾. Se debe ampliar la capacidad sanitaria para responder efectivamente a crisis futuras, obtener una mayor cobertura de la salud y mejorar la calidad de agua potable. Las escuelas deben abrirse cuando sean seguras y hay que reducir la brecha digital para proporcionar iguales oportunidades a niños para continuar aprendiendo. Deben fortalecerse los programas de nutrición y de apoyo a los niños, principalmente de los que están en los márgenes de la sociedad. Los derechos de los niños deben pasar a ser centrales en la fase de recuperación y en la planificación futura de las Metas del Desarrollo del Milenio para recuperar el terreno perdido y hacer un mundo más equilibrado, resiliente y sostenible para todos.

Síndrome Inflamatorio Multisistémico pediátrico con la COVID-19 (SIMP-T)

Desde el 20 de abril de 2020, pediatras de numerosos países han ido detectando en niños y adolescentes una condición grave con síntomas inflamatorios multisistémicos y un cuadro similar a una enfermedad de Kawasaki (EK), que ha precisado su ingreso en cuidados intensivos^(1,29,34-43). En el Reino Unido se conoce como síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico, temporalmente asociado con el SARS-CoV-2 (SIMP-T o PIMS-TS en inglés) y en Estados Unidos, como síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico, (SIMP o MIS-C en inglés) o shock hiperinflamatorio pediátrico⁽³⁴⁾. La definición de caso de SIMP no es uniforme, así para Feldstein, *et al*⁽³⁵⁾, incluye seis criterios: caracteres clínicos de enfermedad grave que conduce a hospitalización, edad menor de 21 años, fiebre de al menos 24 horas de duración, evidencia de laboratorio de inflamación, afectación multiorgánica (participación de al menos dos órganos), evidencia de infección por SARS-CoV-2 (por positividad de la RT-PCR o serología) o exposición a una persona con COVID-19 en el pasado mes⁽³⁵⁾. Para la CDC y la OMS, se requieren estos criterios: fiebre, marcadores inflamatorios elevados, al menos dos signos de afectación multisistémica, evidencia o exposición a infección por SARS-CoV-2 y exclusión de otras causas potenciales^(35,36). Si se reúnen todos los caracteres de la definición, tendrían una EK completa, y los que no tienen todos, serían diagnosticados de EK incompleta.

Epidemiología

Si bien la incidencia de SIMP-T es desconocida, parece ser una rara complicación de la COVID-19 en niños que afecta más a mayores de 5 años y adolescentes, más de raza negra (25 a 45 %) y de origen hispano (30-35 %) que blancos y chinos. Los caracteres clínicos y de laboratorio de hiperinflamación, tiempo de inicio en relación con la infección COVID 19 y las semejanzas con el modelo de enfermedad en los adultos, sugieren la hipótesis que el SIMP-T es una consecuencia de una lesión inmunológica estimulada por la infección del SARS-CoV-2^(5,25,29,34-44). Parece representar una complicación postinfecciosa del virus o una respuesta inmunitaria anormal antes que una infección aguda, al menos en algunos niños⁽²⁹⁾. Así, Ouldali N⁽³⁷⁾ *et al* (2020), detectaron 230 casos de EK entre 2005 y 2020, con una media de hospitalizaciones de 1,2 meses, siendo llamativo el incremento sustancial de 497 % de casos detectados en abril de 2020, a las dos semanas a partir del pico de la epidemia de la COVID-19. Otro pico anterior sucedió en 2009, durante la pandemia de la influenza H1N1. El estudio de Feldstein⁽³⁵⁾ *et al*, 2020 con 186

pacientes con SIMP-T afectados de 26 estados norteamericanos, 62 % varones y 73 % previamente sanos (edad media de 8,3 años) corrobora esta situación porque entre el 16 de marzo y 15 de abril hubo 22 ingresos (12%), y entre el 16 de abril y 20 de mayo, 164 (88%); así pues, el pico de la incidencia de SIMP-T ocurrió cuando la actividad de la COVID-19 estaba disminuyendo.

De los pacientes de Feldstein⁽³¹⁾, 131 (71%) fueron positivos a SARS-CoV-2, casi un tercio dio negativo al RT-PCR, pero tenía anticuerpos detectables y 4 o más biomarcadores de inflamación. Los 78 niños afectados de Davis *et al*, 2020⁽³⁸⁾, y la mayoría de los 8 de Riphagen *et al*, 2020⁽³⁹⁾, tuvieron un PCR negativo para SARS-CoV-2, pero serología positiva, lo que indicaba una infección pasada. Parece que las infecciones virales respiratorias, que incluyen el SARS-CoV-2, podrían estimular la EK. Feldstein *et al*⁽³⁵⁾, sugieren que ello puede estar relacionado con las probabilidades de exposición o a las diferencias en la expresión nasal de la angiotensina conversora ACE2, el receptor usado para la entrada del virus a las células. Estos hechos pueden indicar que la súbita exposición a nuevos antígenos podría desencadenar una respuesta inmunológica incontrolada en niños susceptibles, y que ante las pandemias los sistemas sanitarios deben estar preparados para un posible incremento de pacientes con EK y alteración cardíaca potencialmente severa, en particular en los países donde se ha llegado recientemente al pico de la COVID-19^(29,34-45). No se conoce porqué afecta más a unos niños y adolescentes que a otros ⁽³⁴⁻⁴¹⁾.

Presentación clínica

En las series disponibles^(29,34-45) los pacientes tienen una presentación similar. Tabla 4.

TABLA 4: Signos y síntomas importantes en el síndrome inflamatorio multisistémico en niños.

| | |
|--|-----------|
| • Fiebre persistente (duración media de 4 a 6 días) | 100 % |
| • Síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, vómito, diarrea) | 60 - 90 % |
| • Rash | 45 a 76 % |
| • Conjuntivitis | 30 -76 % |
| • Participación de las membranas mucosas | 27 a 76 % |
| • Trastornos neurocognitivos (cefaleas, letargia, confusión) | 28 a 58 % |
| • Síntomas respiratorios | 21 a 65 % |
| • Dolor de garganta o corporal | 10 a 16 % |
| • Mialgia | 8 a 16 % |
| • Linfadenopatía | 6 a 16 % |
| • Edema de manos y pies | 9 a 16 % |

La fiebre duró de 3 a 5 días. Los pacientes con sospecha de SIMP-T deberán hacerse estudios de laboratorio por evidencia inflamatoria cardíaca, renal y hepática, una RT-PCR con serología (10-15% son negativos a los dos test) y de otras condiciones infecciosas. Se hará un ECG y Ecocardiografía según la clínica. De los 186 enfermos de Feldstein⁽³⁵⁾, la mayoría, 132, (71%) tuvo afectación de al menos cuatro sistemas orgánicos, siendo los más comprometidos el gastrointestinal 171 (92%), cardiovascular 149 (80 %), hematológico 142 (76 %) y respiratorio 131 (70 %). Las observaciones de Feldstein⁽³⁵⁾ en Estados Unidos y de Oudali⁽³³⁾ en Francia, se parecen a otras obtenidas en el epicentro de la COVID -19 en Italia⁽³⁷⁾, con una alta proporción de pacientes con EK grave, con participación cardíaca (ecografía anormal, aneurisma coronario o miocarditis), ingreso a las UCIP, requerimiento inotrópico y la necesidad de tratamientos adicionales después del primer tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas. Los pacientes presentaron elevación de la Proteína C reactiva, dímero D, ferritina y troponina, con linfopenia. Los síntomas gastrointestinales son también muy comunes y en algunos casos semejan a una apendicitis (48 %). Otros niños tuvieron una ileitis terminal en la TAC abdominal y/o colitis en la colonoscopia. No es frecuente una alteración pulmonar grave. Los síntomas neurocognitivos son cefalea, letargia, confusión o irritabilidad. Una minoría presentan manifestaciones neurológicas más severas, incluyendo encefalopatía, crisis, coma, meningoencefalitis, debilidad muscular y signos de tronco y cerebelosos^(29,34-45).

Hallazgos de laboratorio: Los pacientes con sospecha de SIMP-T deberán hacerse estudios de laboratorio en la búsqueda de evidencias inflamatorias cardíacas, renales y hepáticas, una RT-PCR con serología (10-15% son negativos a los dos test) y de otras condiciones infecciosas y no infecciosas que pueden tener una presentación similar con un ECG y Ecocardiografía según la clínica. Si el paciente tiene una buena presencia es razonable empezar con una hematimetría y Prot.C. reactiva, y pedir otras pruebas si hay anomalías. En la Tabla 5 están los indicados en los moderados o graves.

TABLA 5: Hallazgos de laboratorio importantes en el SIMP-T^(29,34-42).

| | |
|---|--|
| Hematimetría. Linfopenia 80-95%, Neutrofilia 68-90% Anemia leve 70%, Trombocitopenia 31 a 80% | Marcadores inflamatorios elevados Proteína C reactiva elevada 90-100% VSG 75-80 %,Dímero D 67-100% |
| Elevación de: Fibrinógeno 80-100%, Ferritina 55 a 76%, Procalcitonina 80-95% | Marcadores cardíacos elevados Troponina 50- 90%, BNP o NT-Pro-BNP 73 a 90% Hipoalbuminemia 48 a 95% |
| Enzimas hepáticas algo elevadas 62-70% | LDH 10-60 %, hipertrigliceridemia: 70% |

Hallazgos de imagen: La afectación cardiovascular fue común en un 80 % de pacientes de Feldstein⁽³⁵⁾. La ecografía es una prueba básica en sospecha de un SIMP. Muestra una función ventricular izquierda disminuida y anomalías de la arteria coronaria que incluyen dilatación o aneurisma, regurgitación de válvula mitral y derrame pericárdico. De los 78 pacientes de Davis⁽³⁸⁾, 28 (36%) presentaron anomalías arteriales

coronarias en la ecocardiografía durante la admisión en la UCI. La disfunción miocárdica es una manifestación extrapulmonar prominente de la COVID-19 que se ha asociado a un aumento de la mortalidad en adultos⁽⁴¹⁻⁴²⁾, Muchos enfermos muestran radiografía de tórax normal, pero es posible observar pequeños derrames pleurales, consolidaciones focales, alveolonasas y atelectasias, y en la TAC abdominal, ascitis, inflamación intestinal y mesentérica, adenitis o adenopatías y edema pericolecístico⁽³⁹⁾.

Manejo clínico: Los niños con signos moderados a severos de afectación cardiovascular y marcadores inflamatorios elevados deben ingresar en el hospital y su nivel de cuidado dependerá de la gravedad de la enfermedad, de la inestabilidad hemodinámica (shock, arritmia), compromiso respiratorio significativo u otras complicaciones que ponen en peligro la vida. La presencia de taquipnea o respiración dificultosa indica un shock grave que requiere oxígeno suplementario o ventilación a presión positiva para estabilización cardiovascular⁽²⁹⁾, El 78 % (148) de los pacientes de Feldstein⁽³⁵⁾, estuvo en una UCIP y 37 (20%) recibieron ventilación mecánica invasiva, con apoyo vasopresor o vasoactivo hasta en un 50% de pacientes ⁽³⁵⁾. De los 8 niños de Riphagen⁽³⁹⁾, siete necesitaron estabilización vascular, aunque no tuvieron afectación respiratoria significativa. Uno de ellos tuvo arritmia con shock refractario que requirió soporte extracorpóreo y falleció de un gran infarto cerebrovascular. Durante la enfermedad tuvo las enzimas cardíacas muy altas. En niños con disfunción ventricular severa, la adición de milrinona puede ser de ayuda⁽²⁹⁻⁴⁵⁾,. Sadiq *et al*, 2020⁽³⁵⁾, reportaron 8 niños con SIMP-T en Pakistán, con dilataciones coronarias en 5, falleciendo uno por disfunción cardíaca aguda.

Se hará un diagnóstico diferencial con sepsis bacteriana, E. de Kawasaki, síndrome de shock tóxico, apendicitis, otras infecciones virales, linfocitosis hemofagocítica, lupus eritematoso sistémico y vasculitis⁽²⁹⁾, Es necesario comprender la patogénesis del SIMP-T para su manejo clínico y prevención. Por definición, ésta es una enfermedad multisistémica y su cuidado requiere la coordinación de muchas especialidades pediátricas, como infecciosas, reumatología, cardiología, intensivos y hematología⁽⁴³⁾. El SIMP-T puede presentarse con signos y síntomas que semejan al shock séptico, por lo que los afectados deben recibir pronto un tratamiento antibiótico de amplio espectro en espera de los hemocultivos^(29,34-45), a base de ceftriaxona más vancomicina, o ceftazolidim más piperacillin-tazobactam, en particular para niños con afectación renal. Si existe eritrodermia por una enfermedad producida por toxinas, se administrará clindamicina^(1,5,29,34-40), La notable ausencia de síntomas pulmonares severos y renales en la SIMP-T es un factor diferenciador entre los adultos que presentan sepsis viral y los niños⁽⁴⁶⁾.

Tratamientos: En el grupo de 186 pacientes de Feldstein, 77% fue tratado con fármacos inmunomoduladores y 49 % con glucocorticoides⁽³⁵⁾. Los cuidados críticos y tratamiento en el shock son más complejos y van desde un elevado soporte respiratorio, administración de inmunoglobulinas intravenosas (2 g/kg de peso), inmunomoduladores, corticoides, antivirales tipo remdesivir, anticoagulación por alto riesgo de tromboembolismo y soporte vasoactivo (preferiblemente

con adrenalina o norepinefrina). En niños con disfunción ventricular severa, la adición de milrinona puede ser de ayuda⁽²⁹⁻⁴⁵⁾. La mayoría de los niños sobreviven, pero se han reportado también muertes. Los pacientes que reúnen los criterios de una E. Kawasaki deberán recibir terapias estándar para esa enfermedad, como inmunoglobulinas, aspirina y corticoides, si hay signos persistentes de inflamación o dilatación arterial coronaria/aneurismas⁽²⁹⁾. Todos los niños de Riphagen⁽³⁹⁾ recibieron inmunoglobulina IV 2g/kg en las primeras 24 h y cobertura antibiótica con ceftriaxona y clindamicina. Seis de los 8 recibieron 50 mg/kg de aspirina. Seis de los 8 recibieron 50 mg/kg de aspirina diaria hasta 48 horas de la defervescencia, que se mantendrá en una dosis antiplaquetar de 3-5 mg/kg por 8 semanas⁽⁴⁷⁾.

Como ya se ha mencionado, el papel de las terapias antivirales en el SARS-CoV-2 como el remdesivir es todavía incierto. Se debe valorar si el daño orgánico está mediado por una replicación viral en los tejidos afectados, una excesiva respuesta inflamatoria o ambos. Los antivirales pueden ser útiles en la primera situación, mientras los inmunomoduladores son preferidos para la alteración inmunológica⁽³⁵⁻⁴⁰⁾. Muchos pacientes son PCR negativos para SARS-CoV-2 y el SIMP-T parece representar más una complicación postinfecciosa que una infección activa; sin embargo, los que son PCR positivos pueden tener una infección activa, lo que puede influir sobre el proceso de la enfermedad en algunos casos, pero no en todos y deberían ser tratados con remdesivir. Los pacientes que reúnen los criterios de una E. de Kawasaki deberán recibir terapias estándar para esa enfermedad, como inmunoglobulinas, aspirina y corticoides si hay signos persistentes de inflamación o dilatación arterial coronaria/aneurismas⁽²⁹⁾. Esto hace aconsejable la consulta con un especialista en enfermedades infecciosas. Los cuidados de soporte se ofrecerán en todo momento para el bienestar de los enfermos. El escaso tiempo transcurrido hasta el momento hace difícil anticipar el plan de cuidados de estos niños y prever su futuro sanitario, en especial de aquellos con alteraciones coronarias⁽⁴⁰⁾.

Resumen

La COVID-19 afecta en menor proporción y con menor intensidad a niños y adolescentes. Suele presentar un curso leve a moderado, aunque también se describen casos con manifestaciones clínicas de una enfermedad grave llamada síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIMP-T o PIMS-TS), similar a la Enfermedad de Kawasaki o síndrome de shock tóxico, con fiebre persistente, síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, vómitos y diarrea), rash y conjuntivitis, cuyo manejo es multidisciplinar. Tiende a aparecer como una complicación postinfecciosa de la COVID-19 y puede poner en peligro la vida en niños y adolescentes sanos, en los que produce una patología grave de origen inmunológico con daño a múltiples sistemas orgánicos. Se necesita con urgencia desarrollar vacunas contra el virus y conocer más datos para apoyar las posibilidades terapéuticas de los antivirales e inmunomoduladores en este síndrome. La pandemia ha aumentado la consciencia de la fragilidad propia del ser humano. www.paliativossinfronteras.org

Referencias Bibliográficas

- (1) Deville J.G, Song E., Ouellette C. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Clinical manifestations and diagnosis in children. UpToDate. Last updated, Jul 8,2020
- (2) CDC COVID 19 Response Team. Coronavirus disease 2019 in children- United States. February 12- April 2,2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020;69:422-26
- (3) Rojas de T, Cela, E., Covid.19 infection in children and adolescents with cancer. Pediatric Blood & Cancer, 2020;e28397, <https://doi.org/10.1002/pbc.28397>
- (4) Tagarro A., Epalza C., Santos M, *et al.* Screening and severity of coronavirus diseases -2019, (COVID-19) in children in Madrid. Spain. JAMA Pediatrics,2020, Published on line April 8, Doi 10,1001
- (5) Deville J.G, Song E., Ouellette C. Coronavirus disease 2019. Management in Children. Uptodate. Last updated: Jun 26/2020
- (6) Rosenberg ES, Dufort EM, Blog DS, *et al.* COVID-19 Testing, Epidemic Features, Hospital Outcomes, and Household Prevalence, New York State-March 2020. Clin Infect Dis 2020.
- (7) Lu X,Zhang L, Du H. SARS-CoV2, in children . N. England J. Med. 2020;382:1663-65
- (8) Göttinger F, Santiago García B., Noguera-Julian A, Lanasa M. *et al.* COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. www.thelancet.com/child-adolescent , [https://doi.org/10.1016/s2352-4642\(20\)30177-2](https://doi.org/10.1016/s2352-4642(20)30177-2)
- (9) Jones TC, Mühlemann B, Veith T, *et al.* An analysis of SARS-CoV-2 viral load by patient age. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.08.20125484>
- (10) Chiotos K., Hayes M, Kimberling , *et al.* Multicenter initial guidance on use of antivirals for children with COVID-19/SARS-CoV-2. J. Pediatric Infect. Dis Soc 2020. <https://academic.oup.com/jpids/article/doi/10.1093/jpids/piaa045/5823622?searchresult=1> (accessed on April 22,2020)
- (11) Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, *et al.* SARS-CoV-2 infection in children and newborns: a systematic review. Eur J Pediatr 2020; 179:1029.
- (12) Clinical guidelines for children and young people with palliative care needs in all care settings during the COVID-19 pandemic, NHS, 24-04-2020
- (13) Paret M, Lighter J, Pellett Madan R, Raabe VN, Shust GF, Ratner AJ SARS-CoV-2 infection (COVID-19) in febrile infants without respiratory distress. Clin Infect Dis. 2020;
- (14) Li, Y, Li H, Fan R., *et al.* Coronavirus infections in the central nervous system and respiratory tract distinct features in hospitalized children. Intervirology, 2016;59:163- Sullivan KD, Evans D, Pandey A, *et al.* Trisomy 21 causes changes in the circulating proteome indicative of chronic autoinflammation. Sci Rep. 2017; 7:14818.),
- (15) Hu Z, Song C, Xu C, *et al.* Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. Sci China Life Sci 2020; 63:706.
- (16) Zachariah P, Johnson CL, Halabi KC, *et al.* Epidemiology, Clinical Features, and Disease Severity in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Children's Hospital in New York City, New York. JAMA Pediatr 2020; :e202430
- (17) Beckhaus AA, Castro-Rodríguez JA. Down Syndrome and the Risk of Severe RSV Infection: A Meta-analysis. Pediatrics. 2018; 142: e 20180225.
- (18) Pérez-Padilla R, Fernández R, García-Sancho C, *et al.* Pandemic (H1N1) 2009 virus and Down syndrome patients. Emerg Infect Dis. 2010; 16, 1312–1314.)
- (19) Garrison MM, Jeffries H, Christakis DA. Risk of death for children with Down syndrome and sepsis. J. Pediatr. 2005; 147: 748–752.).
- (20) Roat E, Prada N, Lugli E, *et al.* Homeostatic cytokines and expansion of regulatory T cells accompany thymic impairment in children with Down syndrome. Rejuvenation Res. 2009;11: 573–583. / Zhang Y, Che M, Yuan J, *et al.* Aberrations in circulating inflammatory cytokine levels in patients with Down syndrome: a meta-analysis. Oncotarget. 2017; 8: 84489-84496.)
- (21) Bloemers BL, Broers CJ, Bont L, *et al.* Increased risk of respiratory tract infections in children with Down syndrome: the consequence of an altered immune system. Microbes Infect. 2010;12:799–808.
- (22) Löwensteyn YN, Phijffer EWEM, Simons JVL, *et al.* Respiratory syncytial virus-related death in children with Down syndrome: the RSV GOLD study. Pediatr Infect Dis J. 2020. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002666>.)
- (23) Spina CA, Smith D, Korn E, *et al.* Altered cellular immune functions in patients with Down's syndrome. Am J Dis Child. 1981;135: 251–255. /
- (24) Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, *et al.* Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020; 69:759.
- (25) Cao B, Wang Y, Wen D., *et al.* A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID 19. N Engl. J. Med. 2020;382: 1787-99

- (26) Mayayo-Vicente S., Rodríguez F., Gallego -Arena, *et al.* Tratamiento farmacológico en tiempos de incertidumbre: uso de la hidroxloroquina/cloroquina en el tratamiento de COVID-19. Medicina de Familia. www.wlsevier.es/semergen. Semergen.2020;
- (27) US Food and Drug administration. Remdesivir by Gilead Sciences. FDA warns of newly discovered potential drug interaction that may reduce effectiveness of treatment. Available at: <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/remdesivir-gilead-sciences-fdawarns-newly-discovered-potential-drug-interaction-may-reduce> (accessed on June 15,2020)
- (28) Agencia Española del Medicamento. Cloroquina/hidroxloroquina: precauciones y vigilancia de posibles reacciones adversas en pacientes con COVID-19. <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentososuhumano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/cloroquina-hidroxloroquina-precaucion>
- (29) Beth F,Son M, Friedman K, Coronavirus diseases 2019 (COVID 19): Multisystem inflammatory syndrome in children. UpToDate , June 2020.- Last updated: june 24.
- (30) Prioritising children's rights in the Covid Response.The Lancet Child - Adolescent health www.thelancet.com/child-adolescent Vol 4, July 2020.
- (31) After Covid-19, a future for the world's children? The WHO UNICEF-Lancet Commissioners- www.thelancet.com .vol 396, August,1, 2020.
- (32) Sachs D. Mortalidad por la COVID-19 y desigualdad, El País, 12 julio,2020.
- (33) Headey D., Heidkamp R., Osendarp S, *et al.* Impacts of COVID-19 on childhood nutrition and nutrition-related mortality [www.thelancet.com](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31647-0). [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31647-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31647-0)
- (34) Royal College of Paediatrics and Child Health, Guidance: paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19,Mayo, 1,2020. <https://www.rceph.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf> (accessed May 16,2020)
- (35) Feldstein L.R., Rose E.B., Horwitz S.M. *et al.* Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and adolescents. N.Engl. J Med. 2020;383:334-46
- (36) Centers for Disease Control and Prevention. Emergency preparedness and response: multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Health advisory (<https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>).
- (37) Ouldali N, Pulety, M, Mariani P., Blachier A., Bonacorsi S., *et al.* Emergence of Kawasaki disease related to SARS-CoV-2 infection in an epicentre of the French COVID-19 epidemic: a time-series analysis. www.thelancet.com/child-adolescent. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30175-9](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30175-9) published july 2,2020.
- (38) Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, *et al.* Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. Lancet Child Adolesc Health 2020.
- (39) Riphagen S, Gómez X, González-Martínez C, *et al.* Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. Lancet 2020; 395:1607.
- (40) European Centre for Disease Prevention and Control Rapid Risk Assessment: Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS CoV 2 infection in children. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-risk-assessment-paediatric-inflammatory-multisystem-syndrome-15-May-2020.pdf> (Accessed on May 17, 2020).
- (41) Verdoni L, Mazza A., Gervasoni A. *et al.* An outbreak of severe Kawasaki like disease at the italian epicentro of the SARS-CoV2 epidemic. An observational cohort study. Lancet 2020.: 395,177-178.
- (42) Guo T, Fan Y, Chen M, *et al.* Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (Covid-19).JAMA Cardiol 2020 March 27 (Epub ahead of print)
- (43) Abdel-Mannan O, Eyre M, Löbel U, *et al.* Neurologic and Radiographic Findings Associated With COVID-19 Infection in Children. JAMA Neurol 2020.
- (44) American Academy of Pediatrics clinical guidance: Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C), available at: <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-interim-guidance/> (Accessed on July 15, 2020). U.S. Children and adolescents. N.Engl. J. Med. 383;4, 334-346.
- (45) Sadiq M. OAli Aziz O.,Kazmi U. *et al.* www.thelancet.com/child-adolescent, August 10, 2020. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)20356-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)20356-X)
- (46) Rasmussen SA., & Thompson LA. Coronavirus Disease 2019 and children. What Pediatric Health Care Clinicians Need to Know. JAMA., Pediatr. 20'20 <http://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1224>
- (47) Kobayashi T, Saji T, *et al.* Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open label, blinded-endpoints trial. Lancet 2012.;379:1613-20

Recursos para hablar al niño del COVID-19

- My Hero is you, storybook for children on COVID 19 <https://www.mindheart.co/descargables>
- Covibook for children younger than seven years. <https://www.mindheart.co/descargables>
- Covid book en portugués. https://660919d3-b85b-43c3-a3ad-3de6a9d37099.filesusr.com/ugd/64c685_90d309886ee74ee598b0a4f81f3f3a26.pdf
- Meu Heroi És Tu <https://interagencystandingcommittee.org/system/files/2020-04/My%20Hero%20is%20You%2C%20Storybook%20for%20Children%20on%20COVID-19> Português
- <https://interagencystandingcommittee.org/system/files/2020-04/My%20Hero%20is%20You%2C%20Storybook%20for%20Children%20on%20COVID-19> Español

Links de interés en este tema:

- Global COVID-19. Observatory and Resource Center for Childhood Cancer <http://covid19childhoodcancer.org>
- Información para pacientes y familias www.together.stjude.org

Conflicto de Interés:

Autor(es) no declaran conflicto de interés en el presente trabajo.

Recibido el 25 de agosto 2020 aceptado sin corrección para publicación el 01 de octubre de 2020.

Correspondencia a:
Dr. Wilson Astudillo.
Presidente Paliativos Sin Fronteras.
San Sebastián. España.
E-mail: paliativossinfronteras@gmail.com