

GUÍA

CORONAVIRUS COVID-19

Subgerencia de Prestaciones en Salud

DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y MANEJO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS SOSPECHOSOS Y CONFIRMADOS DE COVID-19



www.igssgt.org



GUÍA DE DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y MANEJO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS SOSPECHOSOS Y CONFIRMADOS DE COVID-19

Material revisado y validado por la Comisión de Crisis para el COVID-19 de la Subgerencia de Prestaciones en Salud

AUTORES

Roger Gil¹, Lesly Jacinto², Patricia Lemus², Guillermo Barillas², Sergio Velasquez², Fabio Recinos³

¹Jefe de Servicio de Infectología e Inmunología Pediátrica, Hospital General de Enfermedades, IGSS

²Residentes de Infectología Pediátrica, Hospital General de Enfermedades, IGSS

³Jefe de Departamento de Pediatría, Hospital General de Enfermedades, IGSS

Actualización 2 de septiembre de 2020



CONTENIDO

1. Introducción	4
2. Características generales	4
3. Métodos diagnósticos	14
4. Toma y transporte de muestra de casos sospechosos	22
5. Definición de Caso	25
6. Manejo clínico en pediatría y cuidado intensivo pediátrico	27
7. Equipo de Protección Personal	40
8. Egreso de Aislamiento	41
9. Procedimientos Generadores de Aerosoles	42
10. Servicio de radiología	44
11. Anexos	45

ULTIMAS MODIFICACIONES

- Actualización de datos epidemiológicos en la introducción
- Actualización sobre información del cultivo viral
- Actualización de la información sobre caso recuperado y el período de transmisibilidad en base a prueba de reacción en cadena de polimerasa (PCR)



1. INTRODUCCION:

El 31 de diciembre de 2019, las autoridades de Salud de Wuhan (provincia de Hubei, China) informaron sobre un conglomerado de 27 casos de neumonía de etiología desconocida, con inicio de síntomas el 8 de diciembre, incluyendo siete casos graves, vinculados por la exposición común a un mercado mayorista de marisco, pescado y animales vivos en la ciudad de Wuhan. El mercado fue cerrado el día 1 de enero de 2020.

El 7 de enero de 2020, las autoridades chinas identificaron un nuevo virus de la familia Coronaviridae, como agente causante del brote. Posteriormente la Organización Mundial de la Salud ha denominado al cuadro con las siglas COVID-19 y al virus como coronavirus 2 asociado a síndrome de dificultad respiratoria (SARS-CoV-2)(1).

A la fecha (2 de septiembre) se han confirmado a nivel mundial 26,043,685 casos, total de muertos 863,601, total de recuperados 18,292,745, total de casos activos 6,887,339 de los cuales un 99% representan casos leves y un 1% casos críticos. (48).

El COVID-19 se encuentra afectando 213 países alrededor del mundo. Estados Unidos es el país con más personas infectadas con 6,272,257 casos, seguido por Brazil con 3,961,502 casos e India con 3,826,387. (48).

Actualmente Guatemala ocupa la posición número 40 en orden de frecuencia de casos, con 74,893 casos, 2,778 muertos, 62,935 casos recuperados y 9,180 casos activos. (48).

2. CARACTERÍSTICAS GENERALES

2.1. Origen y transmisión de SARS-CoV-2

El SARS-CoV 2 es un beta coronavirus, ARN virus de cadena positiva (subgénero sarbecovir, subfamilia Orthocoronavirinae). Los coronavirus se dividen en 4 géneros. Los betacoronavirus (SARS-CoV y MERS-CoV) conducen a infecciones respiratorias graves y potencialmente mortales. Se encontró que la secuencia del genoma del SARS-CoV-2 es 96.2% idéntica a un murciélago CoV RaTG13, y comparte 79.5% identidad al SARS –CoV. En base a los resultados de la secuenciación del genoma del virus, se sospecha que el murciélago es el hospedero natural del virus, y que el SARS CoV-2 podría transmitirse desde murciélagos a través de huéspedes intermedios desconocidos para infectar a los seres humanos. (4)

La transmisión entre personas puede darse de 2 maneras por:

- **Contacto directo:** de persona a persona por medio de secreciones respiratorias, es la forma más frecuente. Además, por vía aérea durante procedimientos que generan aerosoles.
 - **Gotas:** gotas de más de 5 micras producidas desde la persona fuente (al hablar o toser), entran en contacto con mucosa nasal, oral o conjuntiva de un huésped susceptible. Cualquier persona que esté en contacto cercano (menos de 1 metro de distancia) con alguien que tenga síntomas respiratorios (estornudos, tos, etc.) está en riesgo de exponerse a gotas respiratorias potencialmente infecciosas.
 - **Vía aérea:** diseminación en aerosoles de menos de 5 micras diámetro.
 - **Vía fecal-oral:** Se elimina el virus por las heces de 16 a 30 días.
- **Contacto indirecto:** a través de superficies contaminadas. Se ha demostrado que el virus puede permanecer en superficies inertes desde horas hasta por 9 días. (5)

La tos

Los estornudos y la tos tienen un rol importante en la difusión de enfermedades respiratorias





2.2. Epidemiología:

La epidemia surge en Wuhan, China, el 12 de diciembre de 2019, posiblemente relacionada con un mercado de mariscos. Varios estudios sugieren que el reservorio potencial del SARS-CoV2 es el murciélago. Sin embargo, no hay pruebas que provenga del mercado de mariscos.

La transmisión de persona a persona del SARS-CoV2 se produce principalmente entre los miembros de la familia y amigos que se comunicaron íntimamente con pacientes o portadores del virus. Se ha informado de que el 31.3% de los pacientes que viajaron recientemente a Wuhan y el 72.3% de los pacientes estuvieron en contacto con personas residentes de Wuhan.

La transmisión entre el personal de salud ocurrió en el 3.8% por el contacto con los pacientes de COVID-19 emitidos por la Comisión Nacional de Salud de China el 14 de febrero de 2020.

La tasa de mortalidad hasta el momento del SARS CoV2 es de 7% en comparación al SRAS (9.6%) y MERS (35%). (4)

Las presentaciones de COVID-19 han variado desde asintomáticos, y síntomas leves hasta enfermedad grave y mortalidad. Los síntomas pueden desarrollarse de 2 días a 2 semanas después de la exposición al virus. Se encuentra un período de incubación promedio de 5.1 días y que el 97.5% de las personas desarrollan los síntomas dentro de los 11.5 días de la infección. (36)

2.2.1 Factores clínicos de riesgo

Se han identificado a pacientes con factores de riesgo para desarrollar enfermedad grave, por lo que está contraindicada la asistencia domiciliaria en estas circunstancias (tabla 1) (13):

Tabla No. 1 Factores de riesgo para desarrollar enfermedad grave

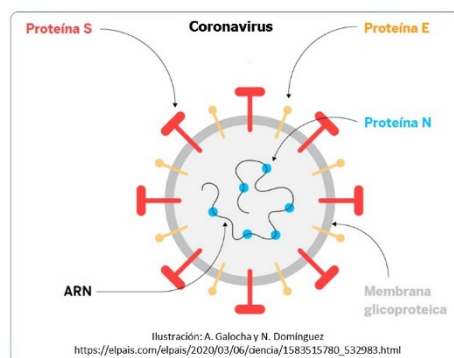
Immunodeprimidos	- Inmunodeficiencias primarias. - Trasplante de órganos sólidos y trasplante de progenitores hematopoyéticos. - Tratamiento con quimioterapia, inmunosupresores o fármacos biológicos. - Pacientes VIH positivo con inmunosupresión (carga viral detectable, disminución de CD4 < 15% o inversión del cociente CD4/CD8). - Desnutrición proteico calórica aguda/crónica
Cardiopatías	- Con repercusión hemodinámica. - Hipertensión pulmonar. - Postoperatorio reciente de cirugía o cateterismo.
Patología respiratoria crónica (Neumopatía crónica)	- Fibrosis quística. - Enfermedad pulmonar crónica del prematuro. - Asma - Pacientes con traqueostomía, oxigenoterapia domiciliaria.
Otros	- Enfermedad renal crónica - Terapia sustitutiva con hemodiálisis y/o diálisis peritoneal - Drepanocitosis. - Diabetes Mellitus tipo 1 con mal control metabólico. - Síndrome de intestino corto. - Hepatopatía crónica

2.3. Estructura genética

El virus fue aislado por primera vez de un paciente con neumonía que trabajaba en el mercado de mariscos de Wuhan. El virus del SARS-CoV-2 es una cepa de 29.9 kb, ARN, de cadena de sentido positivo. Se ha demostrado que el genoma de COVs contiene un número variable (6-11) ORF (Open Reading Frames). Dos tercios del ARN viral se encuentran ubicados principalmente en el primer ORF (ORF 1a/b) que traduce 2 poliproteínas pp1a y pp1ab, y codifica 16 proteínas no estructurales (NSO), mientras que los ORF restantes codifican proteínas estructurales y accesorias. El resto del genoma del virus codifica 4 proteínas estructurales esenciales, incluyendo glucoproteína S (spike), proteína pequeña de envoltura E, proteína M (matriz) y la proteína N (nucleocapside), y también varias proteínas accesorias que interfieren con la

respuesta inmune innata del huésped. WHCV (genoma completo WuHan-Hu 1 coronavirus) presenta similitud genómica y filogenética al SARS-CoV, particularmente al gen de la glicoproteína S y el dominio de unión a receptores (RBD), lo que indica la capacidad de transmisión directa a humanos.

Se han analizado varios genomas de pacientes con COVID 19, encontrando mutaciones en el virus, Tang et al. realizaron un análisis genético de 103 genomas de SARS COV2 y clasifico 2 tipos prevalentes de SARS-COV2 tipo L (70%) y el tipo S (30%). Las cepas de tipo L derivadas del tipo S, son más agresivas y contagiosas.



2.4. Fisiopatogénesis:

La enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE 2) se encuentra en el tracto respiratorio inferior, así como en el riñón y corazón, de los seres humanos es el receptor celular que regula la transmisión entre especies como de persona a persona.

La glucoproteína S del virión del coronavirus puede unirse al receptor ACE 2 de las células humanas. Se subdivide en S1 y S2, S1 determina el tropismo del virus por las células y S2 media la fusión de membrana virus-célula por dos dominios HR1 y HR2. Después de la fusión de membrana, el ARN del genoma viral se libera en el citoplasma, y el ARN sin recubrimiento traduce 2 poliproteínas, pp1a y pp1ab, que codifican proteínas no estructurales, para el complejo de transcripción de replicación (RTC) en una vesícula de doble membrana, en este complejo se codifican proteínas accesorias y proteínas estructurales. En el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi las proteínas se ensamblan y forman las partículas virales y finalmente las vesículas que contienen el virión se fusionan con la membrana plasmática para liberar el virus. (4)

2.5. Características clínicas:

COVID-19 es una enfermedad infecciosa respiratoria aguda emergente, se propaga principalmente a través de las vías respiratorias por contacto directo con gotas y secreciones respiratorias (4). Se ha reportado la presencia del virus en las heces fecales hasta por 39 días después de que las muestras faríngeas fueron negativas (6). La proteína ACE 2 se presenta en abundancia en las células epiteliales alveolares pulmonares y enterocitos del intestino delgado.

EL COVID-19 es contagioso durante el periodo de latencia. Es altamente transmisible, especialmente en los ancianos y en las personas con enfermedades subyacentes. La mediana de edad es de 47 a 59 años y más frecuente en el sexo masculino.



Los síntomas clínicos son similares a cualquier infección viral respiratoria aguda con síntomas nasales menos pronunciados. La enfermedad parece ser más leve en los niños, pero la situación parece estar cambiando. Los recién nacidos y pacientes lactantes han presentado sintomatología más grave que los niños mayores. Sin embargo, la tasa de letalidad es baja en niños. (30)

Las manifestaciones clínicas de los niños son similares a las de los adultos, como fiebre y tos. Algunos niños tienen diarrea y secreción nasal, pero los síntomas generales son relativamente leves. (31)

Los niños se ven menos afectados que los adultos por el SARS-CoV-2, en los Centros Chinos para el Control y Prevención de Enfermedades informaron que, de los 72,314 casos reportados a partir del 11 de febrero de 2020, solo el 2% correspondía a personas menores de 19 años. Una serie de casos de 34 niños proporciona la mayoría de los detalles clínicos: ninguno de los niños tenía una enfermedad subyacente, el 65% tenía síntomas respiratorios comunes, el 26% tenía una enfermedad leve y el 9% eran asintomáticos. Los síntomas más comunes fueron fiebre (50%) y tos (38%). (30)

En una serie de casos de 20 niños, la presentación clínica fue fiebre baja a moderada o ausencia de fiebre, rinitis, tos, fatiga, dolor de cabeza, diarrea y, en casos más graves se presentó disnea, cianosis y mala alimentación.

También se han descrito niños asintomáticos fuera de esta serie de casos (p. Ej., Un niño asintomático de 10 años con opacidades pulmonares de vidrio esmerilado radiológicas en la TC de tórax). (30)

La mayoría de los niños infectados se recuperan en 1-2 semanas después del inicio de los síntomas. (30)

Un estudio dirigido por NAN-Shan Zhong realizado en 1099 casos confirmados, encontró que las manifestaciones clínicas más frecuentes incluyen:

- fiebre (88.7%)
- tos (67.8%)
- fatiga (38.1%)
- producción de esputo (33.4%)
- dificultad para respirar (18.6%)
- dolor de garganta (13.9%)
- cefalea (13.6%).
- Las manifestaciones gastrointestinales son diarrea en 3.8% y vómitos 5%.

En los análisis de laboratorio la mayoría de los pacientes tienen recuento de glóbulos blancos normales y linfopenia.



Se ha reportado que los neonatos infectados presentan fiebre, taquipnea, tos y vómitos (5).

En un estudio publicado a principios de marzo de 2020 se sugiere que los niños tienen la misma probabilidad que los adultos de infectarse con el SARS-CoV-2, pero es menos probable que presenten síntomas o desarrollen síntomas graves. Sin embargo, la importancia de los niños en la transmisión del virus sigue siendo incierta. (30)

De una pequeña serie de casos de 9 madres infectadas con SARS-CoV-2, hasta la fecha, no hay evidencia de que el SARS-CoV-2 pueda transmitirse verticalmente al bebé. (30)

La neumonía, la enfermedad grave y la enfermedad crítica requieren ingreso y manejo agresivo para la lesión pulmonar aguda y el shock y/o disfunción multiorgánica, si está presente. (30)

2.5.1 Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado temporalmente con COVID-19

La mayoría de los niños son asintomáticos o presentan síntomas leves de la infección por SARS-CoV-2. Sin embargo, en los últimos dos meses se ha identificado un pequeño número de niños que desarrollan una respuesta inflamatoria sistémica significativa. Los niños afectados pueden requerir cuidados intensivos pediátricos y el aporte de enfermedades infecciosas pediátricas, cardiología y reumatología. (37)

Comparte características comunes con otras afecciones inflamatorias pediátricas que incluyen: enfermedad de Kawasaki, síndromes de shock tóxico por estafilococos y estreptococos, sepsis bacteriana y síndromes de activación de macrófagos. También puede presentarse con síntomas abdominales inusuales con marcadores inflamatorios excesivos. (37)

El reconocimiento temprano por parte de los pediatras y la derivación a especialistas, incluidos los cuidados críticos, es esencial.

2.5.1.1 Definición del caso (OMS)

Niño y adolescente de 0 – 19 años con fiebre mayor o igual de 3 días.

Y dos de los siguientes criterios:

- a) Exantema o conjuntivitis no purulenta bilateral o signos de inflamación mucocutánea (oral, manos o pies)
- b) Hipotensión o choque



- c) Factores de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anormalidades coronarias (signos ecocardiográficos, elevación troponina/proBNP).
- d) Evidencia de coagulopatía (TP, TPT prolongados, dímero D elevado)
- e) Problemas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal)

Y elevación de marcadores de inflamación: Proteína C reactiva, velocidad de sedimentación, procalcitonina

Y que no tenga otras causas microbiológicas, incluyen sepsis bacteriana, síndrome de choque toxico por *Staphylococcus* o *Streptococcus*.

Y evidencia de COVID-19 (RT-PCR, antígeno o serología positiva) o probable contacto con caso positivo de COVID-19.

Síndrome Inflamatorio Multisistémico

Niño y adolescente de 0 – 19 años con fiebre > 3 días.

Y dos de los siguientes criterios:

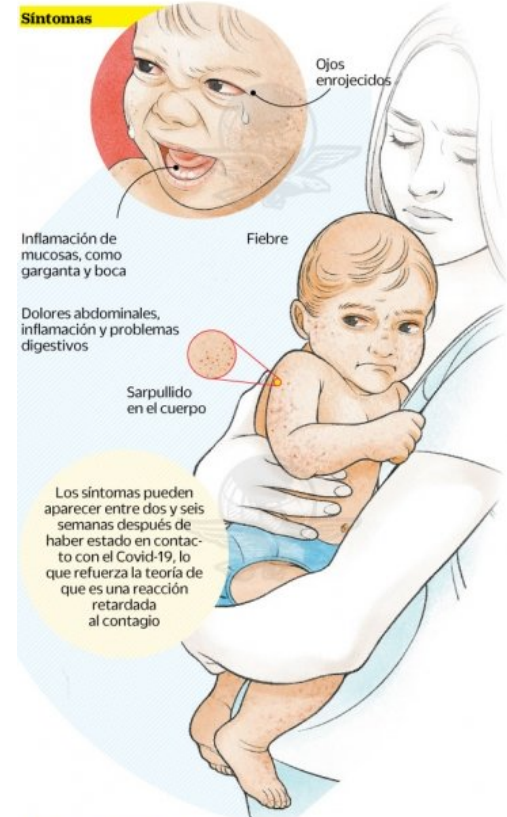
1. Exantema o conjuntivitis no purulenta bilateral o signos de inflamación mucocutánea (oral, manos o pies)
2. Hipotensión o choque
3. Factores de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (signos ecocardiográficos, elevación troponina/proBNP).
4. Evidencia de coagulopatía (TP, TPT prolongados, dímero D elevado)
5. Problemas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal)

Y elevación de marcadores de inflamación: PCR, VS, procalcitonina

Y que no tenga otras causas microbiológicas, incluyen sepsis bacteriana, síndrome de choque tóxico por *Staphylococcus* o *Streptococcus*.

Y evidencia de COVID-19 (RT-PCR, antígeno o serología positiva) o probable contacto con caso positivo de COVID-19.

Síntomas



Ingreso hospitalario

Monitoreo de signos vitales

Realizar ecocardiograma y electrocardiograma

Realizar los siguientes laboratorios:

Hematología, VS, PCR, procalcitonina, ferritina, pruebas renales, transaminasas, fibrinógeno, dímero D, tiempos de coagulación, LDH, IL6, albumina. orina, enzimas cardíacas o troponina

radiografía de tórax

TRATAMIENTO

reanimación hídrica

si el paciente presenta disfunción circulatoria y falla ventilatoria: uso de inotrópicos e inicio de ventilación mecánica

si considera sobreinfección bacteriana valorar antibioticoterapia

Inmunoglobulinas

esteroides

aspirina

valorar uso de anticoagulantes

2.5.2 Estratificación de Riesgo

CATEGORÍA	CARACTERÍSTICAS
Asintomáticos	No presencia de signos o síntomas clínicos; radiografía de tórax normal, con SARS-CoV2 positiva.
Leve	- Infección viral del tracto respiratorio superior no complicada, - Síntomas inespecíficos: fiebre, tos, dolor de garganta, congestión nasal, decaimiento, cefalea y dolores musculares. - No existen signos de deshidratación, sepsis o dificultad respiratoria. - En ocasiones puede no haber fiebre o tener solo síntomas digestivos como diarrea, vómitos y dolor abdominal. Si se toma radiografía, ésta es normal.
Moderado	Fiebre y tos, Neumonía, sin dificultad respiratoria, ni hipoxemia
Grave	- Síntomas respiratorios como tos y fiebre, pueden estar acompañados de síntomas gastrointestinales como diarrea. La enfermedad progresa generalmente a la semana. - Tos o dificultad respiratoria y al menos uno de los siguientes: - Cianosis central o $\text{SaO}_2 < 92\%$ ($< 90\%$ en prematuros) - Dificultad respiratoria severa: quejido, aleteo nasal, tiraje supraesternal, retracción torácica severa o disociación toraco-abdominal. - Incapacidad o dificultad para alimentación. - Disminución del estado de conciencia, letargo o pérdida de conocimiento o convulsiones. - Taquipnea severa (en respiraciones/min) - Gasometría arterial: - $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$, - $\text{PaCO}_2 > 50 \text{ mmHg}$. - El diagnóstico es clínico; las imágenes de radiografía de tórax pueden excluir complicaciones (atelectasias, infiltrados, derrame).
Crítico	- Falla respiratoria, SDRA, choque, encefalopatía, injuria miocárdica, alteración de la coagulación e injuria renal aguda. Rx tórax, TAC: Nuevo infiltrado uni o bilaterales compatibles con afectación aguda del parénquima pulmonar. Origen del edema pulmonar: insuficiencia respiratoria en ausencia de otra etiología como fallo cardíaco (descartado por ecocardiografía) o sobrecarga de volumen. Oxigenación (OI) = Índice de oxigenación y OSI = Índice de oxigenación usando SpO_2: CPAP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ a través de una máscara facial completa: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ o $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 264$ SDRA leve (ventilación invasiva): $4 \leq \text{OI} < 8$ $5 \leq \text{OSI} < 7.5$ SDRA moderado (ventilación invasiva): $8 \leq \text{OI} < 16$ $7.5 \leq \text{OSI} < 12.3$ SDRA grave (ventilación invasiva): $\text{OI} \geq 16$ $\text{OSI} \geq 12.3$

Fuente: Recomendaciones de manejo farmacológico en pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) (35)

3. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

La información sobre la infección humana con COVID-19 está evolucionando y la OMS continúa monitoreando los desarrollos y revisando las recomendaciones según sea necesario (20).

3.1. Principios rectores de pruebas de laboratorio para pacientes que cumplen con la definición de caso sospechoso.

La decisión de realizar la prueba debe basarse en factores clínicos y epidemiológicos y vincularse a una evaluación de la probabilidad de infección. La prueba de PCR-TR de contactos asintomáticos o levemente sintomáticos puede considerarse en la evaluación de individuos que han tenido contacto con un caso COVID-19. Los protocolos de detección deben adaptarse a la situación local. Las definiciones de casos se revisan y actualizan periódicamente a medida que se dispone de nueva información (20).

Los laboratorios que realizan pruebas para detectar el virus SARS-CoV-2 deben cumplir estrictamente con las prácticas apropiadas de bioseguridad(17).

3.2. Pruebas de laboratorio para el virus SARS CoV2

3.2.1. Pruebas de amplificación de ácido nucleico (NAAT) para el virus SARS CoV2

La confirmación rutinaria de los casos de COVID-19 se basa en la detección de secuencias únicas de ARN del virus por NAAT, como la reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa en tiempo real (PCR-TR) con confirmación por secuenciación de ácido nucleico cuando sea necesario. Los genes virales apuntados hasta ahora incluyen los genes N, E, S y RdRP. La extracción de ARN debe realizarse en un gabinete de bioseguridad en una instalación BSL-2 o equivalente. No se recomienda el tratamiento térmico de las muestras antes de la extracción de ARN (20).

3.3. Confirmación de laboratorio de casos por NAAT en áreas sin circulación conocida del virus SARS-CoV-2

Para considerar un caso confirmado por laboratorio por NAAT en un área sin circulación de virus SARS-CoV-2, se debe cumplir una de las siguientes condiciones (20):

- a. Un resultado NAAT positivo para al menos dos objetivos diferentes en el genoma del virus SARS CoV2, de los cuales al menos un objetivo es preferiblemente específico para el virus, utilizando un ensayo validado (ya que actualmente no



- circulan otros coronavirus similares al SARS en la población humana puede debatirse si debe ser SARS CoV2 o un coronavirus similar al SARS).
- b. Un resultado NAAT positivo para la presencia de betacoronavirus y el virus SARS CoV2 se identificaron adicionalmente mediante la secuenciación del genoma parcial o completo del virus siempre que la secuencia diana sea mayor o diferente del amplicón sondeado en el ensayo NAAT utilizado.

Cuando hay resultados discordantes, se debe volver a muestrear al paciente y, si corresponde, la secuenciación del virus a partir de la muestra original o de un amplicón generado a partir de un ensayo NAAT apropiado, diferente del ensayo NAAT utilizado inicialmente, se debe obtener para proporcionar un resultado de la prueba. Se insta a los laboratorios a buscar la confirmación de cualquier resultado sorprendente en un laboratorio de referencia internacional.

Proceso de prueba siguiendo las instrucciones del kit es el siguiente: Las muestras son pre-procesadas de antemano, y el virus es lisado para extraer los ácidos nucleicos. Los tres genes específicos del SARS-CoV-2, a saber, los genes del marco de lectura abierta 1a/b (ORF1a/b), de la proteína nucleocápside (N) y de la proteína de la envoltura (E), son amplificados posteriormente mediante la tecnología de PCR cuantitativa en tiempo real. Los genes amplificados se detectan por la intensidad de la fluorescencia. (17)

Criterios de los resultados positivos de los ácidos nucleicos son: El gen ORF1a/b es positivo, y/o el gen N/e es positivo. La detección combinada de ácidos nucleicos de múltiples tipos de muestras permite mejorar la precisión del diagnóstico. Entre los pacientes con ácido nucleico positivo confirmado en el tracto respiratorio, alrededor del 30% - 40% de dichos pacientes han sido detectados con ácido nucleico viral en la sangre y alrededor del 50% - 60% de los pacientes han sido detectados con ácido nucleico viral en las heces. (18)

3.4. Caso confirmado por laboratorio por NAAT en áreas con circulación de virus SARS-CoV-2 establecida.

En áreas donde el virus SARS CoV2 está ampliamente extendido, se podría adoptar un algoritmo más simple en el que, por ejemplo, la detección por rRT-PCR de un solo objetivo discriminatorio se considere suficiente. (18)

Uno o más resultados negativos no descartan la posibilidad de infección por el virus SARS-Co-2. Varios factores pueden conducir a un resultado negativo en una persona infectada, que incluyen:



1. Mala calidad de la muestra, que contiene poco material del paciente (como control, considere determinar si hay un ADN humano adecuado en la muestra al incluir un objetivo humano en la prueba de PCR).
2. La muestra se recogió tarde o muy temprano en la infección.
3. El espécimen no fue manipulado y enviado adecuadamente.
4. Razones técnicas inherentes a la prueba, p. Ej. mutación viral o inhibición de la PCR.

Si se obtiene un resultado negativo de un paciente con un alto índice de sospecha de infección por el virus COVID-19, particularmente cuando solo se recolectaron muestras del tracto respiratorio superior, se deben recolectar y analizar muestras adicionales, incluso del tracto respiratorio inferior si es posible. (18)

3.5. Pruebas serológicas

Las encuestas serológicas pueden ayudar a la investigación de un brote en curso y la evaluación retrospectiva de la tasa de ataque o la extensión de un brote. En los casos en que los ensayos NAAT son negativos y existe un fuerte vínculo epidemiológico con la infección por SARS-CoV-2, las muestras de suero pareadas (en la fase aguda y convaleciente) podrían respaldar el diagnóstico una vez que las pruebas serológicas validadas estén disponibles. Las muestras de suero se pueden almacenar para estos fines. (18)

La reactividad cruzada a otros coronavirus puede ser un desafío, pero actualmente se están desarrollando pruebas serológicas comerciales y no comerciales.

En respuesta a la creciente pandemia de COVID-19 y la escasez de capacidad y reactivos de pruebas moleculares en laboratorio, múltiples fabricantes de pruebas de diagnóstico han desarrollado y comenzado a vender dispositivos rápidos y fáciles de usar para facilitar las pruebas fuera de los entornos de laboratorio. Sin embargo, antes de que se puedan recomendar estas pruebas, deben validarse en las poblaciones y entornos apropiados. Las pruebas inadecuadas pueden pasar por alto a los pacientes con infección activa o categorizar falsamente a los pacientes con la enfermedad cuando no la tienen, lo que dificulta aún más los esfuerzos de control de la enfermedad.

3.5.1. Pruebas de diagnóstico rápidas basadas en la detección de antígenos

Un tipo de prueba de diagnóstico rápido (RDT) detecta la presencia de proteínas virales (antígenos) expresadas por el virus en una muestra del tracto respiratorio. Si el antígeno objetivo está presente en concentraciones suficientes en la muestra, se unirá a anticuerpos específicos fijados a una tira de papel encerrada en una carcasa de plástico y generará una señal visualmente detectable, típicamente dentro de los 30 minutos. Los antígenos detectados se expresan solo cuando el virus se replica



activamente; por lo tanto, tales pruebas se utilizan mejor para identificar infecciones agudas o tempranas. Se puede esperar que la sensibilidad de estas pruebas varíe de 34% a 80%. Sin embargo, la mitad o más de los pacientes infectados con COVID-19 podrían pasar desapercibidos para tales pruebas. (1)

Con los datos limitados ahora disponibles, la OMS no recomienda actualmente el uso de pruebas de diagnóstico rápido de detección de antígenos para la atención del paciente. (1)

3.5.2. Pruebas de diagnóstico rápidas basadas en la detección de anticuerpos del huésped

Los anticuerpos se producen durante días o semanas después de la infección con el virus. La fuerza de la respuesta de anticuerpos depende de varios factores, como la edad, estado nutricional, la gravedad de la enfermedad y ciertos medicamentos o infecciones como el VIH que inhiben el sistema inmunitario. En algunas personas con COVID-19, la enfermedad se confirma mediante pruebas moleculares (por ejemplo, reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa: RT-PCR), se han informado respuestas de anticuerpos débiles, tardías o ausentes.

Los estudios sugieren que la mayoría de los pacientes desarrollan respuesta de anticuerpos solo en la segunda semana después del inicio de los síntomas. Esto significa que un diagnóstico de infección por COVID-19 basado en la respuesta de anticuerpos a menudo solo será posible en la fase de recuperación, cuando muchas de las oportunidades de intervención clínica o interrupción de la transmisión de la enfermedad ya han pasado.

Las pruebas de detección de anticuerpos dirigidas a SARS-CoV-2 también pueden reaccionar de forma cruzada con otros patógenos, incluidos otros coronavirus humanos y dar resultados falsos positivos. Por último, se ha debatido si detectan anticuerpos podrían predecir si un individuo era inmune a la reinfección con el virus SARS-CoV-2. No hay evidencia hasta la fecha para apoyar esto. (1)

Las pruebas para detectar respuestas de anticuerpos a SARS-CoV-2 en la población serán críticas para apoyar el desarrollo de vacunas y para aumentar nuestra comprensión del alcance de la infección entre las personas que no se identifican a través de la búsqueda activa de casos y los esfuerzos de vigilancia, la tasa de ataque en la población y la tasa de mortalidad por infección. Sin embargo, para el diagnóstico clínico, tales pruebas tienen una utilidad limitada porque no pueden diagnosticar rápidamente una infección aguda para informar las acciones necesarias para determinar el curso del tratamiento. (2)



Todavía existen algunas preguntas técnicas sobre la optimización del diseño de la prueba, principalmente para entender cómo el recubrimiento viral desencadena el reconocimiento y la neutralización del virus por parte de un sistema inmunitario saludable. Sin embargo, existe una prisa palpable para limitar el daño económico, hacer que las personas vuelvan al trabajo y reabrir las fronteras, y aquellos cuya inmunidad pueda demostrarse deberían poder regresar al trabajo, sin riesgo. (2)

Si una prueba puede mostrar que un trabajador de salud ya ha tenido COVID-19 y, por lo tanto, es probable que sea inmune, puede regresar a trabajar sin temor a una infección. "Eso es algo que puede hacer fácilmente con una prueba de detección de anticuerpos y no con PCR: puede mantener el sistema de salud estable." La prueba de anticuerpos es multipropósito: puede verificar que las vacunas funcionen según lo previsto durante los ensayos clínicos, o que se usen en el rastreo de contactos semanas o más después de una sospecha de infección en un individuo. Probablemente su uso actual más importante, en masa, es ayudar a informar a los encargados de formular políticas públicas cuántos casos asintomáticos han ocurrido en una población. Los anticuerpos revelan evidencia de una infección previa en cualquier momento desde aproximadamente una semana después de que ocurrió la infección. (2)

3.6 Pruebas Rápidas Inmunológicas de Detección de Antígenos de SARS-Cov-2

La prueba de antígeno es un inmunoensayo cromatográfico rápido para la detección cualitativa de antígenos específicos para SARS-CoV-2, presentes en la nasofaringe. Durante los primeros días de infección (1 a 5 aproximadamente), se generan proteínas virales que pueden ser detectadas mediante diferentes ensayos. (39)

Se basa en el rastreo de partículas virales específicas de SARS-CoV-2 en la muestra, las cuales consisten en una nucleocápside formada por el genoma viral de ARN asociada a proteínas de nucleocápside (N), rodeada de una envoltura compuesta por las proteínas virales espiga (S) con las subunidades S1 o S2, Voprina (E) y proteínas de membrana (M). (39)

La muestra será obtenida mediante hisopado nasofaríngeo posterior a la toma de muestra, el hisopo es colocado en el tubo de extracción donde se encuentra el diluyente con anticuerpos conjugados monoclonales de ratón anti SARS-CoV-2 fijados a partículas de oro coloidal. (39)

El cassette tiene dos líneas pre cubiertas en la superficie de la membrana de nitrocelulosa, la línea control "C" y la línea de prueba "T"- tanto la línea control como la línea de prueba son invisibles antes de la aplicación de las muestras. (39)

La región de la línea de prueba está cubierta con anticuerpo anti SARS-CoV-2 monoclonal de ratón y la región de la línea control está cubierta con anticuerpo antipolio

IgY monoclonal de ratón; este es conjugado con partículas de color, se utiliza como detector de antígeno COVID-19 en el dispositivo. Durante la prueba, el antígeno SARS-CoV-2 en la muestra interactúa con el anticuerpo anti SARS-CoV-2 monoclonal conjugado con partículas de color para generar el complejo de partícula color antígeno – anticuerpo. Este complejo migra a través de la membrana por acción capilar hasta la línea de prueba, donde es capturado por el anticuerpo anti SARS-CoV-2 monoclonal de ratón. Si en la muestra se detecta la presencia de antígenos SARS-CoV-2, una línea de prueba de color será visible en la ventana de resultado. La intensidad de la línea de prueba de color variará en función de la cantidad de antígeno SARS-CoV-2 presente en la muestra. Si en la muestra no se detecta la presencia de antígenos SARS-CoV-2, entonces no aparecerá color en la línea de prueba. La línea control se utiliza como control procedimental y aparecerá siempre que el procedimiento de prueba será desarrollado adecuadamente y los reactivos de la prueba se encuentren operativos. (39)

La prueba tiene una especificidad del 100% y una sensibilidad del 84.3%, por lo cual, un resultado negativo (en cualquier estadio de la infección) no debe ser usado como criterio para descartar un caso, y se debe recomendar realizar una segunda prueba con otra metodología, idealmente PCR en tiempo real, ya que las pruebas de biología molecular continúan siendo el Estándar de Oro para el diagnóstico de COVID-19; pero un resultado positivo si es de utilidad para implementar medidas de aislamiento. (39)

Se recomienda aplicar la prueba a aquellos pacientes que tengan al menos 24 horas de haber presentado alguna sintomatología, o bien se encuentren en un periodo entre 1 a 5 días post exposición. (39)

3.6.1 Acciones para implementar

El resultado de una prueba de detección de antígeno, se puede implementar acciones sanitarias de aislamiento o realizar otro tipo de pruebas.

RESULTADO DE LA PRUEBA DE DETECCIÓN DE ANTÍGENO	MEDIDA A IMPLEMENTAR
Antígeno (+) con presencia de síntomas	Aislamiento y tratamiento médico
Antígeno (-) con síntomas compatibles con COVID-19, o nexo epidemiológico fuerte	Realizar RT-PCR
Antígeno (+) asintomático	Aislamiento
Antígeno (-) asintomático	Continuar medidas de higiene y distanciamiento social

Fuente: Protocolo para la utilización de pruebas de detección de antígeno de SARS CoV2



3.6.2 Poblaciones Especiales

Pacientes con riesgo mayor de presentar formas graves de la enfermedad, se debe tener siempre consideraciones, siendo aquellos con inmunidad comprometida (VIH, embarazadas, postrasplantados, oncológicos y neonatos), se deberá realizar desde el inicio una prueba de RT-PCR. (39)

Pacientes que presenten sintomatología moderada o grave se realice una prueba confirmatoria de RT-PCR desde el inicio, y se realice la prueba de antígeno en pacientes con síntomas leves o asintomáticos. (39)

3.7 Secuenciación viral

Además de proporcionar confirmación de la presencia del virus, la secuenciación regular de un porcentaje de muestras de casos clínicos puede ser útil para controlar las mutaciones del genoma viral que podrían afectar el desempeño de las contramedidas médicas, incluidas las pruebas de diagnóstico. La secuenciación del genoma completo del virus también puede informar los estudios de epidemiología molecular. (18)

3.8 Cultivo viral

El cultivo de virus es el gold standard para determinar que en algún tipo de secreción el virus pueda ser transmisible y no se recomienda como procedimiento de diagnóstico de rutina, sin embargo, sí se utiliza para estudios epidemiológicos sobre dinámica y excreción viral, debido a que la reacción en cadena de polimerasa (PCR) puede ser positiva aún con cargas virales cuantitativas elevadas hasta por 30 a 60 días después de la recuperación de los pacientes, sin que esto signifique que se encuentre infectado, ya que el virus no se replica en medio de cultivo más allá del noveno día. (18,49)

3.9 Informe de casos y resultados de pruebas

Los laboratorios deben cumplir con los requisitos de informes nacionales. En general, todos los resultados de las pruebas, positivos o negativos, deben informarse inmediatamente a las autoridades nacionales. Se recuerda a los Estados Parte del RSI (Reglamento Sanitario Internacional) sus obligaciones de compartir con la OMS información relevante de salud pública para eventos para los cuales notificaron a la OMS. (19)

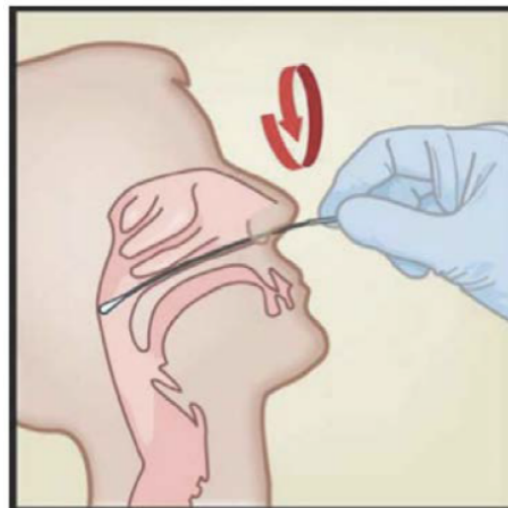
3.10 Detección

3.10.1 Indicaciones para evaluar a pacientes de la UCI por SARS-CoV-2

La OMS declaró recientemente una pandemia de COVID-19. En consecuencia, cada paciente crítico que llegue con evidencia de infección respiratoria debe considerarse potencialmente infectado con SARS-CoV-2. La reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR-TR) es el estándar de oro para infecciones virales similares, incluido el SARS.

En particular, SARS CoV2 plantea varios desafíos de diagnóstico debido a un período de incubación extendido (aproximadamente dos semanas) que incluye un intervalo prolongado (aproximadamente 5 días) de eliminación viral antes del inicio de los síntomas. Además, la duración del desprendimiento asintomático no solo es variable, sino que también puede diferir según el nivel anatómico (superior versus inferior) de la infección en el sistema respiratorio. En consecuencia, el rendimiento del ensayo biomolecular puede variar según el sitio de muestreo. (18)

El diagnóstico de COVID-19 se basa en pruebas de RT-PCR de muestras respiratorias de hisopos nasofaríngeos y orofaríngeos, y de muestras del tracto respiratorio inferior siempre que sea posible. El lavado broncoalveolar debe limitarse y realizarse solo si está indicado y con las precauciones adecuadas, debido al riesgo de aerosolización y la consiguiente exposición de los profesionales de la salud. Del mismo modo, se debe evitar la inducción de esputo debido al mayor riesgo de aerosolización. Las muestras de aspirado traqueal parecen tener un menor riesgo de aerosolización y, en ocasiones, pueden obtenerse sin desconectar al paciente del ventilador. (17,18)



Fuente: Xpert Xpress SARS-CoV-2. Instructions for Use under an Emergency Use Authorization Only

Un solo hisopo negativo de la vía aérea superior no descarta la infección por SARS-CoV-2 y el muestreo repetido de múltiples sitios, incluida la vía aérea inferior, aumentará el rendimiento diagnóstico. Del mismo modo, dado que se ha observado la coinfección con otros patógenos virales, una prueba positiva para otro virus respiratorio no descarta COVID-19, y no debe retrasar la prueba si existe una alta sospecha de COVID-19. Dada esta alta especificidad, un solo hisopo positivo confirma el diagnóstico de COVID-19 y es suficiente para activar las precauciones de control de infección y el tratamiento adecuado del paciente. (19)

4 TOMA Y TRANSPORTE DE MUESTRA DE CASOS SOSPECHOSOS

Es importante que las muestras, los métodos y el momento de la recolección sean apropiados para mejorar la precisión de la detección. Los tipos de muestras incluyen: muestras de las vías respiratorias superiores (hisopos faríngeos, hisopos nasales, secreciones nasofaríngeas), muestras de las vías respiratorias inferiores (esputo, secreciones de las vías respiratorias, líquido de lavado broncoalveolar), sangre, heces, orina y secreciones conjuntivales. El esputo y otras muestras del tracto respiratorio inferior tienen una alta tasa positiva de ácidos nucleicos y deben ser recolectados preferentemente. En el caso de pacientes fallecidos, considere el material de autopsia, incluido el tejido pulmonar. (17,18)

El SARS-CoV-2 prolifera de forma preferencial en las células alveolares de tipo II (AT2) y el pico de la diseminación viral aparece de 3 a 5 días posteriores a la aparición de la enfermedad. Por lo tanto, si la prueba del ácido nucleico es negativa al principio, se deben seguir recogiendo muestras y analizándolas en los días posteriores. (17)

Las medidas de seguridad biológica se deben establecer en función de los diferentes niveles de riesgo del proceso experimental. La protección personal se debe tomar de acuerdo con los requisitos de protección del laboratorio BSL-3 para la recolección de muestras de las vías respiratorias, la detección de ácidos nucleicos y las operaciones de cultivo de virus. La protección personal de acuerdo con el requisito de protección de laboratorio del BSL-2 se debe realizar para las pruebas bioquímicas, inmunológicas y otras pruebas de laboratorio de rutina. (18)

Las muestras se deben transportar en tanques y cajas de transporte especiales que cumplan con los requisitos de bioseguridad. Todos los residuos de laboratorio se deben esterilizar rigurosamente en autoclave. (17)

4.6 Empaque y envío de muestras clínicas

Las muestras para la detección de virus deben llegar al laboratorio lo antes posible después de la recolección. El manejo correcto de las muestras durante el transporte es esencial. Las muestras que no se pueden entregar rápidamente al laboratorio se pueden almacenar y enviar a 2-8 ° C. Cuando es probable que haya una demora en que las muestras lleguen al laboratorio, se recomienda encarecidamente el uso de un medio de transporte viral. Las muestras pueden congelarse a -20 ° C o idealmente -70 ° C y enviarse en hielo seco si se esperan más demoras. Es importante evitar la congelación y descongelación repetidas de muestras. (17,18)



El transporte de especímenes dentro de las fronteras nacionales debe cumplir con las regulaciones nacionales aplicables. El transporte internacional de muestras que contengan virus potencialmente SARS-CoV-2 debe seguir las Regulaciones Modelo de las Naciones Unidas y cualquier otra reglamentación aplicable según el modo de transporte utilizado. Las muestras deben estar correctamente etiquetadas y acompañadas de un formulario de solicitud de diagnóstico. (17,18)

4.2 Criterios de mal pronóstico por laboratorio

El curso clínico de la infección por SARS-CoV-2 a menudo cumple los criterios para el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), con una gravedad progresiva que finalmente conduce a una muerte rápida. El SARS-CoV-2 ingresa a las células objetivo a través de la enzima convertidora de angiotensina 2 del receptor de la superficie celular (ACE2), que se expresa en la superficie de las células epiteliales pulmonares y los enterocitos del intestino delgado. ACE2 también está presente en las células endoteliales arteriales y venosas y en las células arteriales del músculo liso de múltiples órganos. (32)

La activación de la cascada del complemento no solo causa daño endotelial directamente, sino que además recluta leucocitos a través de la formación de C3a y C5a, responsables de una liberación local masiva de citocinas proinflamatorias como la interleucina (IL) -1, IL-6, IL-8 e interferón γ . (32)

Los linfocitos, los macrófagos residentes, los monocitos y los neutrófilos ejercen sus potentes funciones proinflamatorias, causando lesiones colaterales severas adicionales y daño masivo de células epiteliales endoteliales y alveolares vasculares y trombosis microvascular. La patogénesis peculiar del SDRA incluye un empeoramiento progresivo de los desequilibrios de ventilación/perfusión y una pérdida de reflejos de vasoconstricción hipóxica, con un marcado componente de trombosis pulmonar microvascular, como lo sugieren las elevaciones de lactato deshidrogenasa y dímero D. (32)

Un estudio en adultos, realizado en The Second Xiangya Hospital; exploran marcadores predictivos de la agravación de la enfermedad y analizan la capacidad pronóstica de la proteína C reactiva (PCR). El análisis de regresión mostró que la PCR se asoció significativamente con el agravamiento de los pacientes COVID-19 no severos. (33)

Los pacientes al ingreso cuentan con un número medio de recuento de glóbulos blancos, recuento de linfocitos y porcentaje de linfocitos, en rango normal. Existe una disminución del número de glóbulos blancos, linfocitos y porcentaje de linfocitos en el 25% de los casos que progresan a cuadros críticos. Los niveles medios de indicadores

enzimáticos de daño hepático, renal y miocárdico se encontraban dentro del rango normal. (33)

Los casos agravados en este estudio mostraron niveles significativamente más altos de PCR que los pacientes no graves, lo que sugiere que la PCR puede ser un marcador sérico de agravamiento de la enfermedad en pacientes con COVID-19. Además, el PCR elevada aparece antes de que la enfermedad progrese. (33)

Se recomienda la realización de las siguientes pruebas:

- a. **Proteína “C” Reactiva (PCR):** generalmente está dentro del rango normal o levemente elevada. Si los valores son altos desde el inicio, se correlacionará coinfección bacteriana; y según estudios progresión a enfermedad grave y mal pronóstico.
- b. **Procalcitonina:** generalmente es negativa en la enfermedad del SARS-CoV-2, su elevación debe sospecharse infecciones bacterianas como coinfección.
- c. **Ferritina:** normal o aumentada. Se considera mal pronóstico, el aumento de esta.
- d. **Dímero D:** puede tener niveles normales o levemente aumentados al inicio de la enfermedad. Se considera de mal pronóstico su elevación desde el inicio de la enfermedad.
- e. **Hematología:** como en otros procesos virales puede haber leucopenia. Se puede presentar linfopenia y entre más severa sea esta desde el inicio de la enfermedad, estos son signos de mal pronóstico.
- f. **Marcadores Inflamatorios:** Niveles de IL-4, IL-6, IL-10, TNF-alfa, INF-gamma y otros indicadores de respuesta inflamatoria e inmunes. Realizar monitoreo de IL-6 y 10 para controlar el progreso a enfermedad severa.
- g. **Deshidrogenasa Láctica DHL:** Si los niveles son elevados, es indicación en pacientes con enfermedad severa que evoluciona a estado crítico.
- h. **Transaminasas:** los niveles pueden estar elevados o normales desde el inicio de la enfermedad.
- i. **Tiempos de coagulación:** son normales en enfermedad leve o moderada, pero se prolongan en enfermedad severa, y aún más, en pacientes con signos de sepsis o fallo multiorgánico.



4.3 Complicaciones:

Los ancianos y los que tienen trastornos subyacentes (hipertensión arterial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes, enfermedades cardiovasculares) desarrollan rápidamente síndrome dificultad respiratoria aguda (SDRA), shock séptico, acidosis metabólica, coagulación vascular diseminada, arritmias, insuficiencia renal aguda, lesión cardíaca aguda, fallo hepático y muerte.

Los pacientes graves presentan aumento del recuento de los neutrófilos, elevación significativa del dímero D, creatinina y nitrógeno de urea y linfopenia. Los factores de inflamación IL-6, IL10, factor de necrosis tumoral aumentan.

Las tomografías de los pacientes con COVID-19 muestran imágenes en el parénquima pulmonar opacas en vidrio en despulido (56.4%) y patrones bilaterales irregulares (51.8%).

El 18.1% de los pacientes presentan enfermedad grave y el 5.5% fallecen según datos reportados por lo OMS.

Los neonatos también deben ser vigilados por la inmadurez del sistema inmunológico que los predispone a ser más susceptible a enfermedad grave. (4)

5 DEFINICIÓN DE CASO:

La definición de caso actual se basa en evidencia que se obtiene hasta el 8 de julio 2020, la cual pudiera cambiar mientras se obtiene mayor información o bien adaptarse según la epidemiología local y otros factores que se decidan tomar en cuenta (7).

5.1 Caso sospechoso

5.1.1 Persona con infección respiratoria aguda de **cualquier nivel de gravedad** que incluya fiebre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) y al menos uno de los siguientes signos/síntomas: tos, dolor de garganta, dificultad respiratoria.

5.1.1 Persona con recién anosmia (pérdida del olfato) o ageusia (pérdida del gusto)

5.1.2 Persona con infección respiratoria **aguda moderada o grave** y que requiere hospitalización. (34)



5.2 Caso probable

Persona fallecida sin muestra adecuada para prueba de SARS-CoV2:

- Con síntomas respiratorios y que fue contacto de un caso confirmado
- En la que la causa básica de muerte registrada en el certificado es COVID-19

5.3 Caso confirmado por laboratorio

Persona con confirmación de laboratorio de infección por SARS-CoV-2, independientemente de la presencia de signos o síntomas clínicos. (34)

5.4 Caso confirmado por nexo epidemiológico (Esta definición se aplicará exclusivamente cuando no se disponga de pruebas diagnósticas)

Caso sospecho (que no requiera hospitalización) contacto de un caso confirmado por laboratorio.

5.5 Caso recuperado

Un caso recuperado es un caso confirmado que cumple con uno de los siguientes:

- Para pacientes **sintomáticos** que cumplen con los siguientes:
 - haber transcurrido como mínimo 10 días desde el inicio de los síntomas y
 - al menos 3 días sin síntomas (sin necesidad de hacer una prueba control).
- Para pacientes **asintomáticos**: llevar al menos 10 días desde la toma de muestra que salió positiva (sin necesidad de hacer una prueba control).
- Paciente vivo confirmado que no tuvieron seguimiento por los servicios de salud y que hayan transcurrido 21 días desde la toma de la muestra.

Estas definiciones se realizaron en base a diferentes estudios. Un meta-análisis que incluye 79 estudios sobre la dinámica y excreción del SARS-CoV-2 concluye que si bien la detección del virus puede realizarse a través de una prueba de reacción en cadena de polimerasa (PCR) de secreciones nasales o del tracto gastrointestinal hasta 6 semanas luego de la infección en un paciente recuperado, sin que exista transmisibilidad del virus aún con cargas virales elevadas, ya que el virus en estas mismas muestras no es capaz de replicarse en cultivos más allá del noveno día en un paciente infectado. (49)



5.6 Definición de tipos de transmisión

5.6.1 Transmisión local

Indica áreas donde la fuente de infección se encuentra en la localidad de notificación.

5.6.2 Transmisión comunitaria

Se evidencia por la falta de vínculo de casos confirmados a cadenas de transmisión para un número relevante de casos, o a través del incremento de resultados positivos de muestras. (34)

5.7 Contacto con caso confirmado

Un contacto es un paciente que experimentó cualquiera de las siguientes exposiciones entre 2 días anteriores al inicio de los síntomas (o a la toma de muestra para un caso asintomático) y la recuperación de un caso confirmado:

- Vivir en el mismo hogar o ser un compañero íntimo de un caso confirmado.
- Brindar atención a un caso confirmado dentro o fuera de un entorno médico sin el EPP adecuado.
- Contacto cercano (dentro de 1 metro durante 15 minutos o más) con un caso confirmado. (34)

5.8 Recomendaciones generales en la población pediátrica en atención primaria

Es importante recordar que la mayoría de paciente pediátricos suelen ser asintomáticos o presentar una enfermedad leve a moderada y muy rara vez presentar una enfermedad que progrese a infección de vías aéreas inferiores (9). Además, en paciente neonatos o lactantes las manifestaciones de síntomas pueden ser no específicas y presentar inclusive cuadros de disconfort, dolor abdominal, disminución en el apetito. Esta proporción alta de pacientes asintomáticos o con síntomas inespecíficos es un reto para la identificación de la población pediátrica con COVID-19, que lleva a su vez a una situación peligrosa de contagio (10).

6 MANEJO CLÍNICO EN PEDIATRÍA Y CUIDADO INTENSIVO PEDIÁTRICO

6.6 Valoración inicial y consideraciones al ingreso hospitalario

La valoración inicial del paciente pediátrico tiene como objetivo identificar los casos de gravedad que ameriten ingreso y los casos que pueden ser referidos hacia su domicilio. Para la valoración inicial es importante realizar una clasificación del caso para la toma de decisiones (11).

Entre la valoración inicial del paciente con COVID-19 se recomienda realizar:

- hemograma completo
- tiempos de coagulación
- gasometría venosa o arterial (si el paciente se encuentra con dificultad respiratoria importante),
- química sanguínea (con pruebas de función hepática, cardíaca, renal),
- Proteína C Reactiva
- Procalcitonina
- Radiografía de tórax (idealmente portátil)
- Tomografía axial computarizada torácica si se encuentra disponible (11).

6.7 Criterios de ingreso hospitalario

- **Edad menor de 1 mes** con fiebre (siempre se debe de descartar otras posibles causas).
- **Edad 1- 3 meses:** se valorará según criterios clínicos del paciente. El abordaje de fiebre sin foco se abordará de forma habitual en cada paciente, además se debe de valorar cuidadosamente a los menores de 1 año. La mayor gravedad se describe en este grupo etáreo.
- Hipoxemia ($\text{satO}_2 < 92\%$) o dificultad respiratoria moderada a grave que no mejora tras tratamiento broncodilatador.
- Dificultad respiratoria.
- Valorar ingreso en neumonías de aspecto viral, sobre todo con infiltrados bilaterales y fiebre persistente, especialmente con linfopenia a pesar de presentar buen estado general.
- Mal estado general, letargia, deshidratación.
- Rechazo a la alimentación.
- Alteración del estado de la conciencia.
- Episodios de apnea (11)(12).



6.8 Criterios de ingreso a intensivo pediátrico

- Paciente con dificultad respiratoria:
 - Taquipnea:
 - <2meses: $\geq 60\text{rpm}$
 - 2–12meses $\geq 50\text{rpm}$
 - 1–5años $\geq 40\text{rpm}$
 - >5 años $\geq 30\text{rpm}$
 - Retracciones o tiraje supraesternal, supraclavicular, intercostal o subcostal, aleteo nasal, cianosis, saturación de oxígeno $< 92\%$.
- Saturación de oxígeno $< 92\%$ con un $\text{FiO}_2 > 50\%$.
- Paciente con vómitos, diarrea y que presenten signos de deshidratación, hipoglicemia.
- Confusión, letargia.
- Todo paciente en quien sea necesario el uso de soporte ventilatorio invasivo y no invasivo, en quien se deben de tomar todas las medidas de protección personal necesarias.
- Acidosis respiratoria $\text{CO}_2 > 55 \text{ mmHg}$ y $\text{Ph} < 7.3$.
- Paciente con sepsis o choque séptico(11)(12).

6.9 Actuación en función de la gravedad

6.9.1 Infección no complicada

Los pacientes con infección viral no complicada del tracto respiratorio superior pueden presentar síntomas inespecíficos, como fiebre, tos, dolor de garganta, congestión nasal, malestar general, dolor de cabeza, dolor muscular o malestar general. No existen signos de deshidratación, sepsis o dificultad respiratoria (14).

Las medidas a tomar en estos casos son las siguientes:

- Medidas generales de protección. Colocar si es posible al paciente y sus familiares mascarilla quirúrgica. Mantener idealmente 2 metros y mínimo 1 metro de separación con otros pacientes en todo momento.
- El personal de salud que atiende al paciente debe seguir las medidas preventivas recomendadas en todo momento.
- Antipirético y analgésico: Hasta el momento el único recomendado en la población pediátrica es paracetamol a dosis convencionales de 10-15 mg/kg/dosis cada 6 horas.
- Si el paciente presenta fiebre se recomienda realizar pruebas complementarias: hemograma, proteína C reactiva, procalcitonina, hemocultivo, transaminasas,



electrolitos, nitrógeno de urea, creatinina, tiempos de coagulación y radiografía de tórax. Con el objetivo de realizar una valoración general del paciente, evaluar pruebas de función orgánica y descartar sobreinfección bacteriana.

- **Si las condiciones familiares y del paciente lo permiten, debido a la situación epidemiológica actual se recomienda la atención domiciliaria con adecuado plan educacional sobre reconocimiento de signos de alarma y búsqueda de atención inmediata en caso de urgencias o empeoramiento.**
- **Se debe de hacer una investigación y seguimiento de contactos.**

6.9.2 Infección moderada de las vías respiratorias bajas

Este grupo de pacientes presenta:

- Tos
- Dificultad respiratoria
- Taquipnea (en respiraciones/ minuto):
 - <2 meses, ≥ 60 ;
 - 2–11 meses, ≥ 50 ;
 - 1–5 años, ≥ 40
- Sin signos de neumonía severa.
- Saturación ambiental $>92\%$.
- Pueden o no tener fiebre (15).

Las intervenciones para realizar en estos casos son las siguientes:

- Monitorización no invasiva de signos vitales, incluyendo saturación de oxígeno con pulsioximetría.
- Realización de pruebas complementarias: hemograma, proteína C reactiva, procalcitonina, hemocultivo, transaminasas, pruebas función renal, electrolitos, tiempos de coagulación y gasometría arterial) y radiografía de tórax.
- Se recomienda la administración de broncodilatadores si se necesitará en cartucho presurizado asociado a cámara espaciadora para evitar la generación de aerosoles, siempre y cuando se demuestre su utilidad con una prueba terapéutica inicial.
- Antipirético y analgésico: paracetamol a dosis convencionales de 10 a 15 mg/kg/dosis cada 6 horas.

6.9.3 Infección grave de vías respiratorias bajas

Este grupo de pacientes presenta tos o dificultad respiratoria y al menos uno de los siguientes:

- cianosis central o $\text{SatO}_2 < 92\%$ ($< 90\%$ en prematuros);
- dificultad respiratoria severa (por ejemplo, quejido, retracciones torácicas severas);
- incapacidad o dificultad para alimentación,
- letargo, pérdida de conocimiento o convulsiones. (15)

Pueden presentarse otros signos como:

- Taquipnea (respiraciones/min): ≥ 70 en menores de 1 año; ≥ 50 en mayores de 1 año.
- Gasometría arterial: $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$, $\text{PaCO}_2 > 50 \text{ mmHg}$.
- El diagnóstico es clínico; las imágenes de tórax pueden excluir complicaciones (atelectasias, infiltrados, derrame).

Además de las indicaciones anteriores se recomienda:

- Manejo conservador de fluidos, dado que el manejo agresivo puede empeorar la oxigenación (sueroterapia habitual a 2/3 de necesidades basales). No se recomienda emplear sueros hipotónicos. En caso de resucitación se recomienda emplear como cristaloides suero fisiológico 0.9%.
- Oxigenoterapia para mantener $\text{SaO}_2 > 92\%$.
- Evitar y/o limitar en la medida de lo posible los procedimientos generadores de aerosoles.
- No está indicada la administración sistemática de antibióticos. Se valorará en función de la gravedad del cuadro clínico y de la sospecha de sobreinfección bacteriana.
- Si hay sospecha de sobreinfección bacteriana (leucocitosis y elevación de proteína C reactiva o procalcitonina) iniciar antibioterapia con amoxicilina- ácido clavulánico intravenoso y se debe recoger estudio microbiológico siempre que sea posible antes del inicio y no olvidar suspender o desescalar según los resultados.
- Si hay sospecha de sepsis y shock séptico se empleará antibioterapia intravenosa empírica según la clínica, edad y características del paciente, siendo en este caso fundamental que se administre en la primera hora o cuanto antes sea posible. Se valorará la situación previa del paciente (paciente sano o con comorbilidades, ventilación mecánica, etc.), ajustándose a las características de cada caso.
- Se debe valorar el ingreso a Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica si el paciente tiene una infección de vías bajas con criterios de gravedad, o con manifestaciones extrapulmonares asociadas a cuadros graves y/o presencia de un deterioro progresivo.



- Si el paciente presenta sepsis, shock séptico, fallo multiorgánico o síndrome de distrés respiratorio agudo, o requiere medidas de soporte, como ventilación asistida, el paciente debe ingresar en una Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica

6.10 Tratamiento farmacológico de COVID 19

La gran mayoría de los casos en niños provienen de un círculo familiar, muchos de ellos han sido diagnosticados como parte de estudio de contactos sin presentar manifestaciones clínicas. (35)

No existe actualmente evidencia procedente de ensayos clínicos controlados para recomendar un tratamiento específico para el coronavirus SARS-CoV-2 en pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19. Sin embargo, con los conocimientos actuales se pueden hacer ciertas recomendaciones de tratamiento (16).

Las terapéuticas que incluyen medicamentos en fase de investigación, deberían ser administrados solo en el contexto de ensayos clínicos aprobados o en el marco del uso de medicamentos en situaciones especiales, con estricta monitorización clínica (17), dado que el paciente pudiera empeorar el cuadro debido a los efectos secundarios medicamentosos por lo que es imprescindible tener un consentimiento informado de los padres o el cuidador previo a iniciarse cualquier terapia en el paciente pediátrico.

El paciente pediátrico con COVID-19 suele tener una evolución clínica leve a moderada y éste se suele autolimitar, por lo cual se recomienda en la mayoría de las ocasiones el tratamiento sintomático. (Chiotos et al, 22 abr 2020) Además, dada la mayoría de los efectos adversos es importante valorar el riesgo/beneficio e individualizar cada uno de los casos. (NIH, 21 abr 2020).

El uso de azitromicina es controvertido y se encuentra en evaluación, por el momento se recomienda su empleo únicamente en contexto de ensayos clínicos para la población pediátrica. Actualmente hay un ensayo clínico aprobado en pediatría (PANCOVID) que evalúa el uso de hidroxiclороquina sola o con azitromicina. Se debe hacer énfasis en que es importante, la realización de EKG si se emplean estos 2 fármacos combinados, por su capacidad de prolongar el QT (18).

Tabla No. 2 Indicaciones para valorar tratamiento específico

CATEGORÍA	SOPORTE RESPIRATORIO	TRATAMIENTO	ACTITUD
Leve	Sin necesidad de oxígeno	Ninguno	Alta domiciliaria. Valorar conductas en grupos de riesgo.
Moderado	Sin mayor requerimiento o aumento en el uso de oxígeno suplementario de base.	Soporte sintomático	Ingreso a área de observación
Grave	Mayor requerimiento o aumento en el uso de oxígeno de base <u>sin la necesidad</u> de requerimiento de uso de ventilación mecánica no invasiva* o invasiva.	El soporte sintomático solo suele ser el apropiado en la mayoría de los casos. El uso de tratamiento farmacológico antiviral se puede considerar en base al caso específico de cada paciente. **	Ingreso a área de cuidados intermedios para mejor monitorización.
Crítico	Mayor requerimiento o aumento en el uso de oxígeno de base con el uso de ventilación no invasiva o invasiva, sepsis o falla multiorgánica; <u>o</u> el empeoramiento rápido del paciente que aún no cumple estos criterios.	El tratamiento de soporte sintomático pudiera ser suficiente en la mayoría de los casos. Considerar el uso de tratamiento antiviral o inmunomodulador.	Ingreso a área de cuidado crítico.

* La ventilación no invasiva incluye el uso de presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) o presión positiva de vía aérea de dos niveles (BiPAP).

** Cada caso debe de ser individualizado en base a los factores de riesgo para el deterioro del cuadro clínico del paciente.

6.10.1 Tratamiento antiviral

6.10.1.1 Remdesivir:

Es un profármaco antiviral perteneciente al grupo de análogos nucleótidos. Actúa inhibiendo la ARN polimerasa viral y por lo tanto evita la replicación viral en células infectadas. A partir de enero 2020 se demostró que este fármaco era activo contra SARS-CoV-2 en modelos experimentales animales (con mejores resultados que el tratamiento con lopinavir/ritonavir) y que además, previene la progresión de la enfermedad, por lo que se indicó su nuevo uso en el tratamiento de COVID-19. Ha sido sometido a múltiples pruebas por laboratorios en Estados Unidos, mostrando efectos preliminares positivos; por lo que iniciaron a administrarlo en pacientes a finales de enero del presente año. (35)



Es el tratamiento antiviral más recomendado. Datos recientes de estudios realizados *in vitro* y en animales demuestra disminución en la carga viral y muy pocos efectos secundarios debido a su farmacocinética. Podría ser una opción terapéutica en pacientes pediátricos graves en ventilación mecánica sin necesidad de inotrópicos. (Chiotos et al, 22 abr 2020; NIH)

En Estados Unidos debe administrarse por infusión intravenosa (IV) y se debe presentar un informe sobre todos los errores de medicación y TODOS LOS EVENTOS ADVERSOS GRAVES relacionados con Remdesivir. (38)

Se desconoce la duración óptima del tratamiento para COVID-19.

- La dosis sugerida para adultos y pacientes pediátricos que pesen ≥ 40 kg que requieran ventilación mecánica invasiva y/o ECMO es una dosis de carga única de 200 mg infundidos por vía intravenosa durante 30 a 120 minutos en el día 1, seguido de dosis de mantenimiento una vez al día de 100 mg infundidos por vía intravenosa durante 30 a 120 minutos durante 9 días (días 2 a 10). (38)
- La dosis sugerida para adultos y pacientes pediátricos que pesen ≥ 40 kg que no requieran ventilación mecánica invasiva y/o ECMO es una dosis única de 200 mg infundidos por vía intravenosa durante 30 a 120 minutos el día 1 seguido de dosis de mantenimiento una vez al día de 100 mg infundidos por vía intravenosa durante 30 a 120 minutos durante 4 días (días 2 a 5). (38)
- Si un paciente no demuestra mejoría clínica, el tratamiento puede extenderse hasta 5 días adicionales (es decir, hasta un total de 10 días).
- La dosis sugerida para pacientes pediátricos con un peso corporal entre 3.5 kg y < 40 kg que requieren ventilación mecánica invasiva y/o ECMO es una dosis de carga única de Remdesivir 5 mg/kg IV (infundido durante 30 a 120 min) en el día 1 seguido de Remdesivir 2.5 mg / kg IV (infundido durante 30 a 120 min) una vez al día durante 9 días (días 2 a 10). (38)
- La dosis sugerida para pacientes pediátricos con un peso corporal entre 3.5 kg y < 40 kg que no requieren ventilación mecánica invasiva y / o ECMO es una dosis de carga única de Remdesivir 5 mg / kg IV (infundido durante 30 a 120 min) en el día 1 seguido por Remdesivir 2.5 mg / kg IV (infundido durante 30 a 120 min) una vez al día durante 4 días (días 2 a 5). Si un paciente no demuestra mejoría clínica, el tratamiento puede extenderse hasta 5 días adicionales (es decir, hasta un total de 10 días). (38)

Remdesivir no puede ser empleado con otros fármacos experimentales para la infección COVID-19 (p. ej., lopinavir/ritonavir). Si el paciente recibe lopinavir/ritonavir debe suspenderse al menos 12 horas antes (preferible 24 horas antes).

La principal reacción adversa es la hipotensión durante la infusión del medicamento, otras posibles reacciones adversas afectan al tracto gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal etc.). Se han descrito elevación de las transaminasas e insuficiencia renal reversible.

Los criterios propuestos para aprobar el tratamiento con Remdesivir son:

Criterios de Inclusión	Criterios de Exclusión
- Hospitalización. - Caso Confirmado de SARS-CoV-2 por reacción en cadena de polimerasa	- Evidencia de fallo multiorgánico. - Para mantener presión arterial normal. - ALAT > de 5 veces del límite superior de la normalidad. - Aclaramiento de creatinina < 30 mL/min o terapia de sustitución renal.

6.10.2 Colchicina

La colchicina es utilizada para tratar la gota y algunos síndromes autoinflamatorios como la Enfermedad de la Fiebre Mediterránea Familiar, así como afecciones cardíacas, ya que manifiestan una respuesta inflamatoria y algunos síntomas como artralgia, cefalea o infiltrados pulmonares (41)

Manuscritos por Cumhur Cure M, et al. analizaron los efectos de la colchicina en condiciones de pH intracelular y extracelular y argumentaron que los niveles bajos de pH secundarios a la colchicina pueden aumentar la carga viral del SARS-CoV-2, por lo que se concluye que la tormenta de citocinas será más grave.

En otros estudios por Parra et al., se consideró la colchicina como buena opción terapéutica debido a varios efectos en el sistema inmunológico involucrado en la infección por SARS-CoV-2 y en el síndrome de dificultad respiratoria aguda, ya que se evidenció efectos sobre la quimiotaxis de las células inflamatorias como los neutrófilos y monocitos y sobre el transporte intracelular de vesículas como los endosomas y exosomas. Inhibe la expresión de E-selectina, una molécula de adhesión para unir leucocitos a células endoteliales, reclutamiento de monocitos y neutrófilos. El reclutamiento de neutrófilos en COVID-19 es un factor clave en la gravedad de los casos. La colchicina interrumpe la activación inflamatoria, lo que suprime la activación de la caspasa-1 y la posterior liberación de IL-1beta e IL-18. (42)



Puede tener interacciones con otras drogas, por lo tanto, se recomienda ajustar la dosis teniendo en cuenta las interacciones con los inhibidores de CYP3A4, como antibióticos y antivirales, como la azitromicina y lopinavir/ritonavir. (42)

No hay estudios realizados en pediatría, hay dos estudios realizándose hasta el momento publicados en Clinical Trial, el primer llamado Colchicina más monoterapias fenólicas para tratar COVID-19, estudio intervencionista, iniciado el 01 de abril, estimado a finalizar el 01 de octubre, donde verificarán el rango de muerte, cambio en las manifestaciones clínicas: leve, moderado, severo, cambio en laboratorios, como en la PCR, recuento de linfocitos, LDH, IL-6, Velocidad de sedimentación. Se contarán con pacientes mayores de 9 años. (43)

El segundo: farmacocinética, farmacodinámica y perfil de seguridad de medicamentos poco estudiados administrados a niños según el estándar de atención. Donde incluirán 5000 pacientes, evaluarán niños y adultos jóvenes a quienes se les recetan medicamentos de interés como parte de su atención médica de rutina, con diagnóstico positivo a COVID-19, entre los que se encuentra la colchicina. (44)

Se cuenta con estudios en adultos jóvenes, como el estudio GRECCO-19 (The Greek Study in the Effects of Colchicine in COVID-19 Complications Prevention, por sus siglas en inglés), evaluando el efecto sobre biomarcadores cardíacos y las características clínicas de pacientes, demostrando una mejoría del tiempo al deterioro clínico. (45)

Dosis:

- Neumonía moderada-grave:
 - 1.5 mg vía oral de carga,
 - 0.5 mg tras 60 minutos
 - y luego 0.5 mg cada 12 horas por un máximo de 3 semanas (45)

Advertencias:

Si aparece diarrea, suprimir la medicación o rebajar la dosis, vigilar a pacientes jóvenes ya que tienen mayor riesgo de toxicidad acumulativa; someter a análisis periódico de sangre por leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, pancitopenia, anemia aplásica y mielosupresión. Ajustar en pacientes con insuficiencia hepatobiliar y renal. No puede ser eliminada en diálisis por lo que está contraindicada en estos pacientes. Uso crónico, se ha descrito toxicidad neuromuscular y rabdomiólisis (46)

6.10.3 Antiinflamatorios

6.10.2.1 Tocilizumab

Está en investigación y se ha planteado como posible tratamiento en pacientes graves. No hay datos en menores de 2 años. Requiere determinación de IL-6 pre y tras 24 horas de la última administración.

Anticuerpo monoclonal IgG1 recombinante humanizado anti receptor de interleucina 6. Inhibe la señalización mediada por IL-6Rs E il-6Rm. Se ha planteado como forma de evitar la tormenta de citoquinas en el SDRA de estos pacientes. La información en niños es casi nula. (35)

Se debe valorar en pacientes graves (preferiblemente ingresados en Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica) y con elevación de IL-6 por encima de los valores del laboratorio de referencia (en general >35 pg/mL) y/o dímero D (>400 ng/mL o en aumento progresivo, siendo este uno de los datos más importantes a tener en cuenta).

Las dosis empleadas son:

- <30 kg: 12 mg/kg/IV (diluir hasta 50 cc con solución salina fisiológica y administrar en 1 hora).
- ≥ 30 kg: 8 mg/kg/IV (diluir hasta 100 cc con solución salina fisiológica y administrar en 1 hora).
- Dosis máxima: 800mg por infusión.

Se empleará en dosis única: en situaciones excepcionales con una respuesta favorable, se podría valorar una segunda infusión 12 horas después de la primera.

Actualmente se ha tenido la tendencia de emplear la dosis de 8 mg/kg IV, incluso si el peso menor de 30 kg para evitar posibles reacciones de hipersensibilidad.

6.10.2.2 Corticoides sistémicos

No está recomendado su uso en pacientes con enfermedad leve (ambulatorios o asintomáticos) a moderada. (19)

No está indicado de forma general, se debe valorar cuidadosamente en casos de SDRA, shock séptico, encefalitis, síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a SARS-CoV-2, cuando exista broncoespasmo franco con sibilancias y pacientes críticamente enfermos con uso de ventilación mecánica invasiva. Esto suele suceder a los 7-8 días de iniciado el cuadro, momento en que los corticoides podrían tener indicación (19)

En pacientes con uso de esteroides previo al diagnóstico de COVID-19 por alguna otra enfermedad (i.e.: insuficiencia adrenal primaria/secundaria, enfermedades reumatoideas) se debe de continuar el uso de esteroides a dosis establecidas. De ser necesario el aumento de dosis para choque refractario, ésta debe de ser reajustada. Los pacientes con esteroides inhalados con enfermedades crónicas (i.e.: asma, enfermedad pulmonar crónica del recién nacido) deben de continuar con el tratamiento inhalado. (NIH) (19).

En caso de indicarse se recomienda:

- Dexametasona 0.15 mg/kg/dosis cada 6 horas durante 5 a 10 días.

6.10.2.3 Inmunoglobulinas

Su uso no debe ser de rutina. Si bien se ha utilizado plasma convaleciente e inmunoglobulinas hiperinmunes para otras infecciones virales (i.e.: VVZ, CMV, VSR), no existen estudios controlados que demuestren la eficacia del plasma donado de pacientes que se hayan recuperado de COVID-19.

Teóricamente existe la posibilidad de una mejoría de la infección dependiente de los anticuerpos, así como también se debe de tomar en cuenta un posible daño pulmonar secundario a la transfusión. (NIH)

Dosis:

- Las dosis recomendadas son: 1 g/kg/día durante 2 días o 400 mg/kg/día por 5 días.

6.10.3 Anticoagulación

El COVID-19 se asocia a un estado de inflamación excesiva, muy comúnmente relacionado a una lluvia de citocinas el cual suele presentarse en paciente con enfermedad grave o con el síndrome inflamatorio sistémico asociado a COVID-19. Esta condición conlleva a un estado de endotelopatía e hipercoagulabilidad en los pacientes, la cual puede evidenciarse por niveles altos de fibrinógeno, dímero-D y factor VIII, y niveles bajos de antitrombina III. Los niveles de plaquetas pueden variar, presentándose en algunos paciente trombocitopenia o trombocitosis. (40)

El tratamiento anticoagulante se debe realizar con heparinas de bajo peso molecular o fraccionadas, mencionándose principalmente el uso de **enoxaparina** como profilaxis anticoagulante. Las dosis pueden variar según la gravedad de la enfermedad y las comorbilidades del paciente.

El tratamiento puede estar dirigido a una profilaxis antitrombótica o a una terapia anticoagulante completa. (19)

DOSIS DE ENOXAPARINA		
EDAD	DOSIS DE TRATAMIENTO	DOSIS DE PROFILAXIS
< 2 meses	1.5 mg/kg/dosis cada 12 horas	0.75 mg/kg/dosis cada 12 horas
>2 meses	1 mg/kg/dosis cada 12 horas	0.5 mg/kg/dosis cada 12 horas

Además, también se ha propuesto el uso de antiagregantes plaquetarios (e.g.: **aspirina**) en paciente que se encuentran cursando un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica asociado a COVID-19 y que además presentan aneurismas coronarios reportados en ecocardiografía. Se recomienda siempre la interconsulta con al hematólogo para las sugerencias en el tratamiento de estos pacientes. (19,40)

6.10.2.4 Plasma convaleciente

El uso de plasma de pacientes convalecientes en infecciones virales ha demostrado que puede servir como tratamiento en personas que cursan con la enfermedad.

Por ello, la aplicación de esta terapia se realiza únicamente a pacientes que den su consentimiento y decidan participar en estudios. Además, únicamente se incluye a pacientes con edad mayor a 18 años, por lo tanto, su uso en pediatría aún no está autorizado.

6.11 Alta hospitalaria

No existen criterios estandarizados para dar de alta a pacientes pediátricos con COVID-19, la falta de evidencia relacionada con la evolución de los pacientes, la duración de excreción del virus y la deseable estancia mínima en el hospital, han llevado a utilizar criterios de otras infecciones virales respiratorias y adaptarlos a esta situación.

Para el alta hospitalaria se deben completar los siguientes criterios:

- Haber sobrepasado el periodo crítico de la enfermedad (al menos 7 días del inicio de los síntomas)
- Encontrarse al menos 2 días sin fiebre.



- Destete del oxígeno mayor a 24 horas (saturación de oxígeno > 94% a aire ambiental) y que no presente signos de dificultad respiratoria.
- Mejoría radiológica: (Ej. Radiografía, ultrasonido, TAC de tórax). Se puede considerar no repetir si no ha empeorado en comparación con las imágenes del ingreso o si se encontraban normales a la admisión.
- Mejoría analítica: se deberá monitorizar si hay presencia de linfopenia (pacientes menores de 2 años recuento de linfocitos totales < 3000 células/ μ L y pacientes adolescentes y adultos < 1000 células/ μ L), elevación significativa de reactantes de fase aguda, dímero D, IL-6; lo que podría asociarse a empeoramiento del cuadro. Se puede considerar no repetir si son normales al ingreso, o existe una clara mejoría clínica.
- Ingesta oral adecuada.
- Capacidad de completar el tratamiento si es necesario.
- Al egresar se deben mantener las medidas de aislamiento en casa por 14 días desde el inicio de los síntomas y en casos graves se deben mantener el aislamiento hasta 14 días de la finalización de los síntomas.

7 EQUIPO DE PROTECCIÓN PERSONAL

La transmisión interhumana ha sido documentada, incluso en trabajadores de salud y los procedimientos generadores de aerosoles (PGA) pueden tener un rol en la diseminación de la enfermedad. (19)

Se recomiendan las siguientes precauciones para el cuidado del pacientes sospechosos o confirmados de COVID-19 (Ver anexo No.6, 7 y 8):

1. Cualquier caso sospechoso o confirmado de COVID-19: precauciones estándares + contacto + precauciones en la transmisión por gotitas. (3)
2. Para cualquier caso sospechoso o confirmado de COVID-19 y procedimientos generadores de aerosoles: precauciones estándares + contacto + transmisión aérea (aerosoles o núcleo de gotitas). (19)

Casos sospechosos y confirmados de COVID-19 deben de ser aislados en habitaciones individuales adecuadamente ventiladas. Cuando las habitaciones individuales no estén disponibles, los pacientes con sospecha de infección por COVID-19 deben de ser agrupados en conjunto (cohorte). (19)

Estas recomendaciones son basadas en la evidencia actual sobre mecanismos de transmisión del 2019-nCoV. Los siguientes niveles de atención que deben de ser considerados son: (19)



Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Subgerencia de Prestaciones en Salud

- Triage
- Toma de muestras para diagnóstico
- Caso sospechoso o confirmado de COVID-19 que requiere admisión al establecimiento de salud y PGA (procedimiento generador de aerosoles);
- Caso sospechoso o confirmado de COVID-19 que requiere admisión al establecimiento de salud y PGA

Tipo de atención	Higiene de manos	Batas	Mascarilla médica	Respirador (N95 o FFP2)	Gafas (protección ocular o protector facial)	Guantes
Triage	x		x			
Toma de muestra para diagnóstico laboratorial	x	x		x	x	x
Caso sospechoso o confirmado de 2019-nCoV que requiere admisión al establecimiento de salud y SIN PGA	x	x	x		x	x
Caso sospechoso o confirmado 2019-nCoV que requiere admisión al establecimiento de salud y SIN PGA	x	x		x	x	x

Fuente: Requerimientos para uso de equipos de protección personal (EPP) para el nuevo coronavirus (2019-nCoV) en establecimientos de salud



8 EGRESO DEL AISLAMIENTO

Un caso confirmado puede ser egresado de aislamiento si cumple los siguientes criterios (20):

1. Afebril en las últimas 48 horas.
2. Resolución de la enfermedad aguda en las 24 horas previas. *
3. Estar al menos en el 10° día desde el inicio de la enfermedad aguda.
4. Según condición clínica se valorar traslado a encamamiento de pediatra o egreso a casa.

*Algunos pacientes pueden tener enfermedad respiratoria preexistente, con signos y síntomas respiratorios crónicos. Para estas personas, el médico debe evaluar la resolución de los síntomas relacionados con COVID-19.

La decisión de egresar al paciente del aislamiento respiratorio debe ser individualizada y con consulta al servicio de Infectología Pediátrica.

Seguimiento estrecho a todo paciente que haya egresado de aislamiento en los siguientes 7 días para la evaluación de la resolución completa de los síntomas. No se recomienda la prueba de RT-PCR de rutina (24).

La realización de la prueba en heces no se recomienda. Se recomienda mantener higiene personal y de contactos.

9 PROCEDIMIENTOS GENERADORES DE AEROSOLES

Estos incluyen intubación traqueal, ventilación mecánica no invasiva, traqueostomía, reanimación cardiopulmonar, ventilación manual previo a intubación, broncoscopia, endoscopia gastrointestinal y oxígeno nasal a alto flujo.

La recolección de especímenes del tracto respiratorio superior no se considera un procedimiento generador de aerosoles, pero las precauciones para aerosoles deben ser tomadas en los pacientes severamente sintomáticos.

El uso del respirador N95 debe ser utilizado para estos casos, a menos que se utilice de manera correcta, no será protectora contra los virus esparcidos en el aire. Las nebulizaciones deben evitarse tanto como sea posible, pudiendo utilizar alternativamente dispositivos espaciadores.



El equipo de protección también incluye bata de manga larga, careta facial o lentes protectores y guantes no estériles, a menos que se vaya a realizar un procedimiento que lo requiera. El vello facial debe ser removido para asegurar un sello adecuado del respirador N95.

9.1 Lista de procedimientos de generación de aerosoles de varias organizaciones

Organización	CDC (Guía COVID-19)	CDC (Guía Influenza Estacional)	OMS (Guías COVID-19)	OMS (Enfermedad respiratorias agudas propensas a epidemias y pandemias)
Listado de procedimientos	Aspiración abierta de vías aéreas, inducción de esputo, reanimación cardiopulmonar, intubación y extubación endotraqueal, ventilación no invasiva (por ejemplo, BiPAP, CPAP), broncoscopia, ventilación manual	Broncoscopia, inducción de esputo, intubación y extubación electiva, autopsias, reanimación cardiopulmonar, intubación emergente y succión abierta de las vías respiratorias.	Intubación traqueal, ventilación no invasiva, traqueotomía, reanimación cardiopulmonar, ventilación manual antes de la intubación y broncoscopia.	Aspiración del tracto respiratorio, intubación, reanimación, broncoscopia, autopsia.

Fuente: IDSA, Guías COVID-19, versión diagnóstico (36)



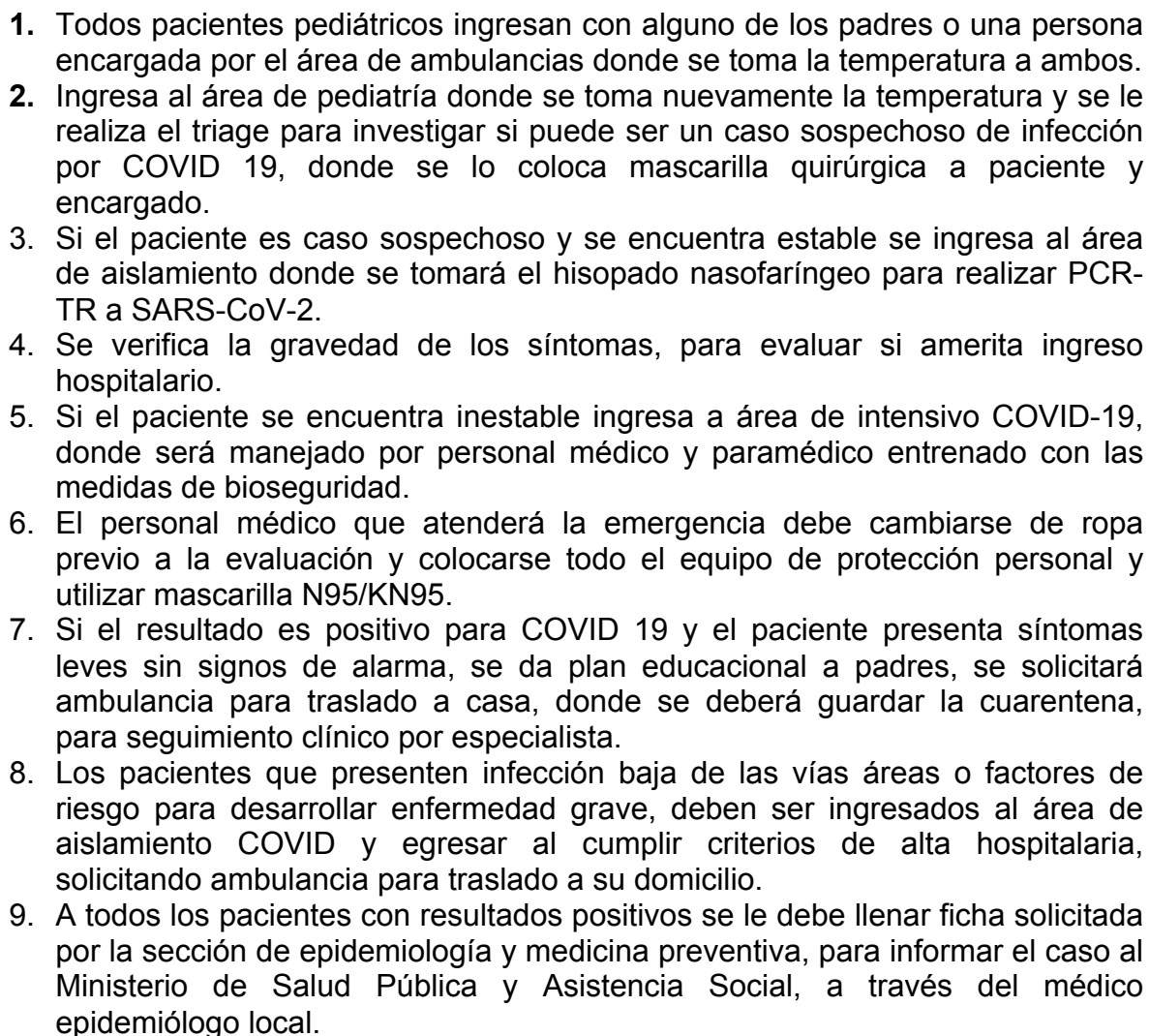
10 SERVICIO DE RADIOLOGÍA

Se contendrá al paciente de forma transitoria no representa un servicio de alto riesgo de contagio ni de producción de aerosoles. Tomar medidas preventivas de contacto, desinfección y de gotas respiratorias, así como protección con respirador N95 si el paciente acude con dispositivo respiratorio de alto flujo o bajo ventilación mecánica (25).

Contar con el servicio de Rayos X portátiles, instaurando el equipo y personal exclusivo para el área de aislamiento respiratorio que contendrá a los pacientes. El protector de plomo debe utilizarse por abajo del Equipo de Protección Personal. Se debe minimizar el contacto del paciente con el equipo y observa las áreas de contacto que serán sujetas a desinfección luego de la toma de Rayos X o estudio tomográfico. Es responsabilidad del personal técnico de Rayos X la desinfección con hipoclorito de sodio al 10% por al menos 10 minutos de las áreas que estuvieron en contacto con el paciente o que pudieron contener secreciones contaminadas.

El servicio de Rayos X destinará un juego de chasis radiográficos en sus diferentes tamaños, exclusivos para la toma de los casos sospechosos o confirmados. Posteriormente deben ser desinfectados previo al ingreso al cuarto oscuro. Se debe asignar una sala o equipo de Rayos X específico para la toma de los pacientes sospechosos o confirmados. Realizar limpieza terminal una vez a la semana de la sala de Rayos X, ultrasonido y tomografía. No enviar las placas en físico al servicio de aislamiento (22).

11.10 Anexo No. 1 RUTA CRITICA

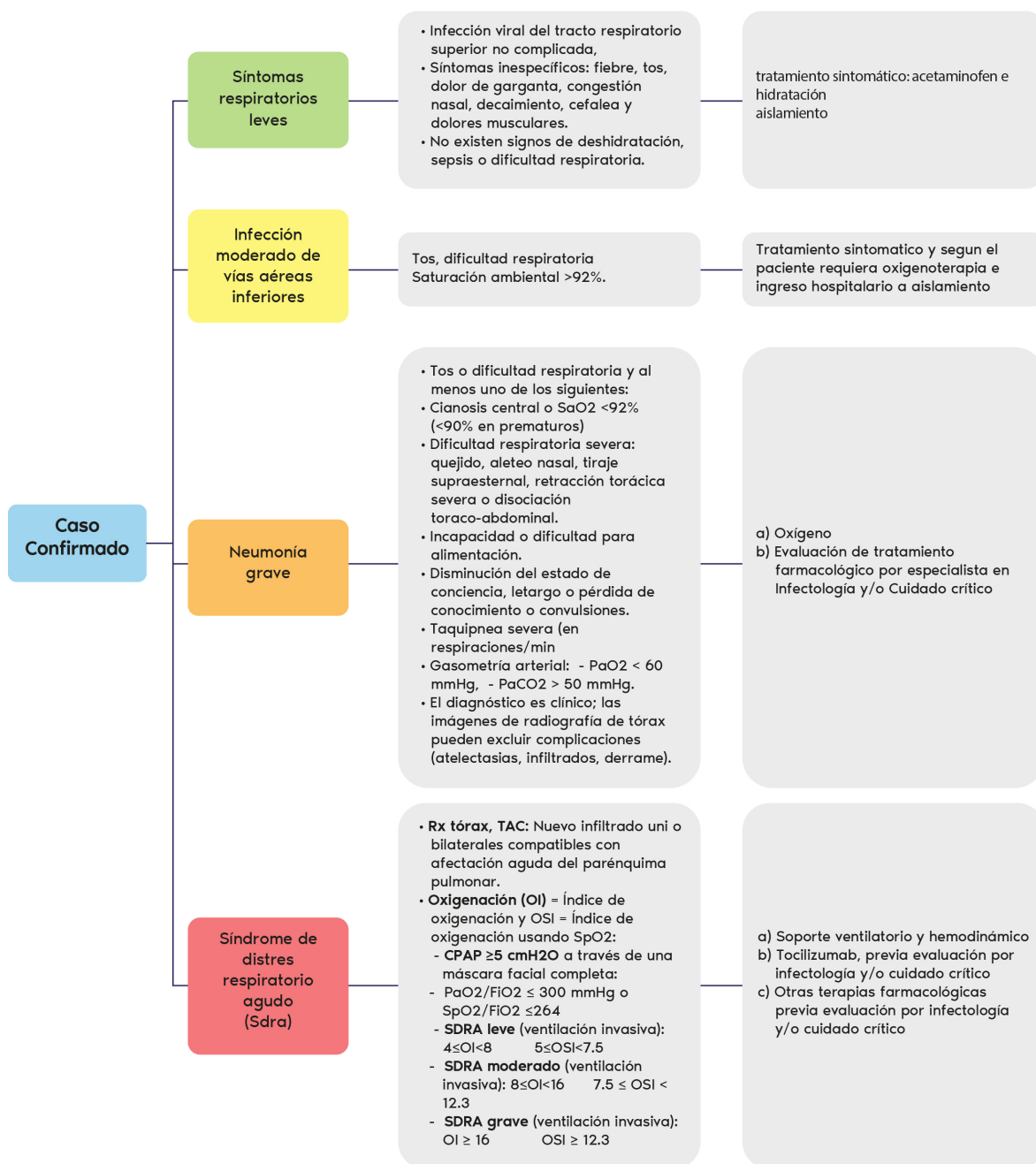


11.11 Anexo No. 2

Algoritmo No. 1 Manejo de pacientes pediátricos con sospecha de infección por COVID-19



11.12 Anexo No. 3 Algoritmo No. 2 Manejo de caso confirmado por COVID-19 en pediatría



11.13 Anexo No. 4 COLOCACION CORRECTA DE LA MASCARILLA N95

1. Prepárese para usar el respirador



- Lávese las manos completamente, con jabón y agua o con un agente de limpieza basado en alcohol antes de tocar el respirador.
- Inspeccione el respirador para ver si tiene agujeros, fisuras u otros daños en la superficie, las bandas y la espuma nasa. Use un respirador nuevo si éste está dañado.
- Recuerde, nada deberá interponerse entre su cara y el respirador, incluyendo el cabello, pelo facial, joyas, ropa, etc.
- Si usa anteojos, lea los pasos 2 a 4 y, a continuación, quítese los anteojos antes de ponerse el respirador.

2. Colóquese el respirador en al cara



Ponga el respirador contra su cara, con la parte inferior debajo de su barbilla y la banda de metal sobre el puente de su nariz.



Pase la banda elástica superior por sobre su cabeza y colóquela lo más alto de la parte posterior de su cabeza.



A continuación, pase la banda elástica inferior por sobre su cabeza y colóquela alrededor del cuello y debajo de las orejas.

3. Ajuste el clip nasal metálico



- Use ambas manos para doblar el clip nasal metálico para que quede bien ajustado contra su nariz y cara. El respirador podría no quedarle bien ajustado si dobla el clip metálico con una sola mano. Use ambas manos.
- Deslice los dedos hacia abajo en ambos lados del clip metálico para hacer que quede sellado contra su nariz y cara.

4. Verifique el sello del respirador a su cara

Recuerde: si el respirador está correctamente colocado hace que más aire del que usted respira pase a través del filtro mismo.



Cubra completamente el panel medio del respirador con una o con ambas manos. No lo empuje contra su cara. Teniendo ubicadas sus manos en la superficie del respirador, exhale o respire hacia afuera con fuerza. Si siente que el aire le sopla la cara o los ojos, el respirador necesita ser ajustado. Para hacerlo, repita los pasos 2, 3 y 4. Cuando el respirador haya sido ajustado correctamente, usted no sentirá aire soplándole la cara o los ojos. Si no puede lograr un buen ajuste, pruebe con un modelo de respirador distinto. Vuelva a ponerse los anteojos si los quitó anteriormente.

11.14 Anexo No. 5 FORMA CORRECTA DE QUITARSE LA MASCARILLA

Cómo quitarse y desechar el respirador

Para quitarse el respirador, vaya a un área limpia y segura, alejado de otras personas.

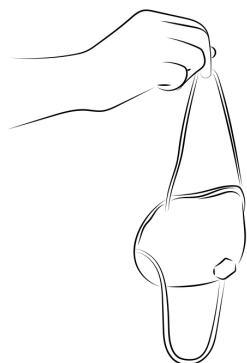
Importante: al quitarse el respirador, toque solamente las bandas y no la superficie del mismo. Se recomienda lavarse las manos completamente, con jabón y agua, o con un limpiador de manos con base de alcohol, antes y después de quitarse el respirador.



Sin tocar el respirador, levante la banda inferior, de alrededor de su cuello por sobre la cabeza.



Para evitar sacudir el respirador, levante LENTAMENTE la banda superior.



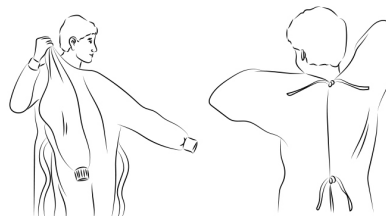
Deseche debidamente el respirador usado, poniéndolo con cuidado en un recipiente de desperdicios cerrado. Nunca comparta un respirador con otra persona. Lávese las manos después de desechar el respirador.

11.15 Anexo No. 6 Secuencia para ponerse el equipo de protección personal

El tipo de EPP que se debe utilizar depende del nivel de precaución que sea necesario; por ejemplo, equipo estándar y de contacto o de aislamiento de infecciones transportadas por gotas o por aire.

1. Bata

- Cubra con la bata todo el torso desde el cuello hasta las rodillas, los brazos hasta la muñeca y dóblela alrededor de la espalda.
- Átela por detrás a la altura del cuello y la cintura.



2. Máscara o respirador

- Asegúrese los cordones o la banda elástica en la mitad de la cabeza y en el cuello.
- Ajuste la banda flexible en el puente de la nariz.
- Acomódesela en la cara y por debajo del mentón.
- Verifique el ajuste del respirador.



3. Gafas protectoras o caretas

- Colóquese sobre la cara y los ojos y ajústela.



4. Guantes

- Extienda los guantes para que cubran la parte del puño en la bata de aislamiento.



Utilice prácticas de trabajo seguras para protegerse usted mismo y limitar la propagación de la contaminación

- Mantenga las manos alejadas de la cara.
- Limite el contacto con superficies.
- Cambie los guantes si se rompen o están demasiado contaminados.
- Realice la higiene de las manos.

Fuente: Secuencia para ponerse el equipo de protección personal (EPP) Centers for Disease Control and Prevention.

11.16 Anexo No. 7 Secuencia para quitarse el equipo de protección

Con la excepción del respirador, quítese el EPP en la entrada de la puerta o en la antesala. Quítese el respirador después de salir de la habitación del paciente y de cerrar la puerta.

1. Guantes

- ¡El exterior de los guantes está contaminado!
- Agarre la parte exterior del guante con la mano opuesta en la que todavía tiene puesto el guante y quíteselo.
- Sostenga el guante que se quitó con la mano enguataada.
- Deslice los dedos de la mano sin guante por debajo del otro guante que no se ha quitado todavía a la altura de la muñeca.
- Quítese el guante de manera que acabe cubriendo el primer guante.
- Arroje los guantes en el recipiente de deshechos.



2. Gafas protectoras o careta

- ¡El exterior de las gafas protectoras o de la careta está contaminado!
- Para quitárselas, tómelas por la parte de la banda de la cabeza o de las piezas de la orejas.
- Colóquelas en el recipiente designado para reprocesar materiales o de materiales de deshecho.



3. Bata

- ¡La parte delantera de la bata y las mangas están contaminadas!
- Desate los cordones
- Tocando solamente el interior de la bata, pásela por encima del cuello y de los hombros.
- Voltee la bata al revés.
- Dóblela o enróllela y deséchela.



4. Máscara o respirador

- La parte delantera de la máscara o respirador está contaminada - ¡NO LA TOQUE!
- Primero agarre la parte de abajo, luego los cordones o banda elástica de arriba y por último, quítese la máscara o respirador.
- Arrójela en el recipiente de desechos.



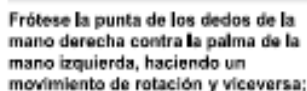
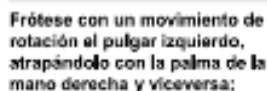
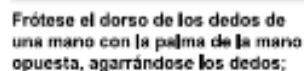
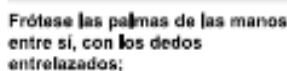
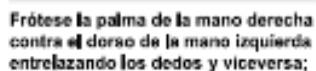
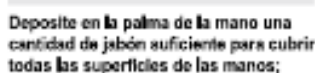
Efectúe la higiene de las manos inmediatamente después de quitarse cualquier equipo de protección personal

Fuente: Secuencia para ponerse el equipo de protección personal (EPP) Centers for Disease Control and Prevention.

Anexo No. 9 Pasos para el lavado de manos

¡Lávese las manos solo cuando estén visiblemente sucias! Si no, utilice la solución alcohólica

Duración de todo el procedimiento: 40-60 segundos



UNIN ALI ANIZA, NURROBBIL FADHILAH, ATEN ISOMI HAS, SEDUWA

SAVE LIVES
Clean Your Hands

La Organización Mundial de la Salud ha tomado todas las precauciones necesarias para garantizar la información contenida en este documento. Sin embargo, el material publicado en el sitio Web en garantía de mayor flexibilidad, se expresa a modo de guía. No se garantiza la exactitud de la información contenida en el sitio Web. La Organización Mundial de la Salud no se responsabiliza de los daños o perjuicios que puedan resultar de la utilización de la información contenida en el sitio Web. La Organización Mundial de la Salud no se responsabiliza de los daños o perjuicios que puedan resultar de la utilización de la información contenida en el sitio Web.

Organización Mundial de la Salud. Octubre 2010.



12 GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ACE 2:	enzima convertidora de angiotensina 2
APLS:	Soporte avanzado de vida pediátrico por sus siglas en inglés.
ARN:	ácido ribonucleico
BSL-2:	Nivel de bioseguridad 2
COVID-19:	Coronavirus disease 2019, por sus siglas en inglés. Es el nombre de la enfermedad producida por SARSCoV-2, creado por la Organización Mundial de la Salud (OMS).
ECO:	Ecocardiograma
EDTA:	Ácido etilendiaminotetraacético
EKG:	electrocardiograma
IL:	Interleucina
IV:	Vía intravenosa
IVIG:	Inmunoglobulina Intravenosa por sus siglas en inglés
Kg:	Kilogramo
MERS-CoV:	Coronavirus causante del Síndrome respiratorio de Oriente Medio.
MSPAS	Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social
NAAT:	Pruebas de amplificación de ácido nucleico
OMS:	Organización mundial de la salud
ORF:	por sus siglas en ingles open reading frames
PCR:	proteína C reactiva
PCR-TR:	reacción de cadena de la polimerasa en tiempo real
PEWS:	Puntaje de alerta temprana pediátrica, según sus siglas en inglés
RBD:	dominio de unión a receptores
RSI:	Reglamento Sanitario Internacional
RTC:	complejo de transcripción de replicación
SARS-CoV-2:	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, por sus siglas en inglés. Es el nombre formal del coronavirus productor de COVID-19 según determinación del Comité Internacional para la Taxonomía de los Virus
SatO ₂ :	Saturación de oxígeno
SDRA:	síndrome dificultad respiratoria aguda
TAC:	tomografía axial computarizada
UCI:	Unidad de cuidados intensivos
VIH:	Virus de inmunodeficiencia humana
WHCV:	genoma completo WuHan-Hu 1 coronavirus

13 BIBLIOGRAFÍAS

1. Clínico M. CORONAVIRUS COVID-19 Instituto de Medicina Tropical. 2020;1–41.
2. Guo Y, Cao Q, Hong Z, Tan Y, Chen S, Jin H, et al. The origin , transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. Mil Med Res. 2020;1–10.
3. Asociacion Pediatrica Hondureña . PROTOCOLO DE ATENCIÓN AL NIÑO CON CUADRO RESPIRATORIO AGUDO SOSPECHOSO DE INFECCIÓN POR CORONAVIRUS-COVID19 [Internet]. Honduras; 2020. Available from: <http://www.pediatricahonduras.org/wp-content/uploads/2020/03/PROTOCOLO-DE-ATENCION-AL-NIÑO-CON-CUADRO-RESPIRATORIO-AGUDO-SOSPECHOSO-DE-INFECCION-POR-CORONAVIRUS.-version-1.0-19.3.2020.pdf>
4. Chen, Chen; Gao G. SARS-CoV-2–Positive Sputum and Feces After Conversion of Pharyngeal Samples in Patients With COVID-19 [Internet]. Annals of Internal Medicine , The American College of Physicians. 2020 [cited 2020 Apr 5]. Available from: <https://annals.org/aim/fullarticle/2764036/sars-cov-2-positive-sputum-feces-after-conversion-pharyngeal-samples>
5. Organización mundial de la salud. Global surveillance for COVID-19 caused by human infection with COVID-19 virus, interim guidance. Ginebra, Suiza, 20 marzo de 2020 Ref: WHO/2019-nCoV/SurveillanceGuidance/2020.6
6. Departamento de Epidemiología del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Rocedimientos para la preparacion y respuesta frente al nuevo coronavirus. Guatemala, 18 marzo de 2020.
7. Hong H et al. Clinical characteristics of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in newborns, infants and children. Pediatrics and Neonatology, <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2020.03.001>.
8. Haiyan Q et al. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. Lancet Infect Dis 2020 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30198-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30198-5)
9. Ministerio de Sanidad, Gobierno de España. Manejo pediátrico en atención primaria del COVID-19. 23 de marzo de 2020.
10. Sociedad Argentina de Pediatría. Recomendaciones para la Atención del Paciente Pediátrico con Infección Sars-Cov-19. Argentina, Marzo 2020.
11. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. January 2020:S0140-6736(20)30183-5.
12. WHO. Home care for patients with suspected novel coronavirus (nCoV) infection presenting with mild symptoms and management of contacts. WHO/nCov/IPC_HomeCare/2020.1
13. Chen ZM, Fu JF, Shu Q, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus [published online ahead of print, 2020 Feb 5]. World J Pediatr. 2020;10.1007/s12519-020-00345-5. doi:10.1007/s12519-020-00345-5
14. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when Novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: Interim Guidance. WHO/nCoV/Clinical/2020.2



15. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERSCoV. *Nat Commun.* 2020;11:222.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Infection Prevention and Control Recommendations for Patients with Confirmed 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) or Persons Under Investigation for 2019-nCoV in Healthcare Settings. 03/11/2020; Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/infection-control.html>. Visualizado 04/04/2020.
17. European Society of Intensive Care Medicine and the Society of Critical Care Medicine 2020. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Abril 2020. Citado el 05 de Abril de 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32222812>.
18. World Health Organization. Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases. 19 de Marzo de 2020. Citado el 05 de Abril de 2020. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331329>
19. World Health Organization. Requerimientos para uso de equipos de protección personal (EPP) para el nuevo coronavirus (2019-nCoV) en establecimientos de salud, Marzo de 2020. Citado el 05 de Abril de 2020. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/requerimientos-para-uso-equipos-proteccion-personal-epp-para-nuevo-coronavirus-2019-ncov>.
20. University School of Medicine Complied According to Clinical Experience. Handbook of COVID-19 Prevention and treatment. Marzo 2020. Citado el 05 de Abril de 2020. Disponible en: https://www.alibabacloud.com/universal-service/pdf_reader?cdnorigin=video-intl&pdf=Read%20Online-Handbook%20of%20COVID19%20Prevention%20and%20Treatment.pdf
21. Repici A, Maselli R, Colombo M, et al. Coronavirus (COVID-19) outbreak: what the department of endoscopy should know. *Gastrointest Endosc.* March 2020. doi:10.1016/j.gie.2020.03.019
22. Tse F, Borgaonkar M, Leontiadis GI. COVID-19: Advice from the Canadian Association of Gastroenterology for Endoscopy Facilities, as of March 16, 2020. *J Can Assoc Gastroenterol.* March 2020. doi:10.1093/jcag/gwaa012
23. Chang D, Xu H, Rebaza A, Sharma L, Dela Cruz CS. Protecting health-care workers from subclinical coronavirus infection. *Lancet Respir Med.* 2020;8(3):e13. doi:10.1016/S22132600(20)30066-7
24. Organización Mundial de la Salud. Coronavirus causante del Síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), Enero de 2019. <https://www.who.int/features/qa/mers-cov/es/>
25. Organización Mundial de la Salud. Pasos para ponerse y quitarse el equipo de protección personal (EPP). <https://www.who.int/csr/resources/publications/ebola/ppe-steps/es/>
26. World Health Organization. Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19. WHO. 08 de Abril de 2020. Disponible en: [who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19](https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19)
27. Anna Petherick, Developing antibody tests for SARS-CoV-2. *The Lancet.* 04 Abril 2020. Citado el 23 de Abril de 2020. Disponible en: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2930788-1>



28. Chiotos, K. Multicenter initial guidance on use of antivirals for children with COVID-19/SARS-CoV-2. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society, p1aa045, <https://doi.org/10.1093/jpids/p1aa045>.
29. National Institutes of Health (NIH). Covid-19 treatment Guidelines. Estados Unidos, 16-06-2020. Consultado de: <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/> el 18-06-2020
30. Petra Zimmerman. Coronavirus Infections in Children Including Covid-19. The Pediatric Infectious Disease Journal • Volume 39, Number 5, May 2020.
31. Wei Xia, Jianbo Shiao. Características clínicas y de TC en pacientes pediátricos con infección por COVID 19: diferentes puntos de los adultos. Pediatr Pulmonol . 2020 mayo; 55 (5): 1169-1174. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7168071/>.
32. Fabio Ciceri, Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. 2020. Citado 01 de Mayo de 2020. Disponible en: <https://www.perfusion.com/microvascular-covid-19-lung-vessels-obstructive-thromboinflammatory-syndrome-microclots-an-atypical-acute-respiratory-distress-syndrome-working-hypothesis/>
33. Guyi Wang. C reactive protein level may predict the risk of COVID-19 aggravation. The Second Xiangya Hospital. 01 de Mayo de 2020. Citado el 01 de Mayo de 2020. Disponible en: <https://academic.oup.com/ofid/advance-article/doi/10.1093/ofid/ofaa153/5826961>
34. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS). Vigilancia epidemiológica de infección respiratoria aguda por COVID-19. Guatemala, 9 de junio de 2020.
35. Comité de Antimicrobianos Sociedad Chilena de Infectología. Recomendaciones de manejo farmacológico en pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2 (COVID-19). 27 de Marzo de 2020. Sociedad Chilena de Infectología. Citado el 21 de Mayo de 2020. Disponible en: <https://sochipe.cl/v3/covid/21.pdf>
36. Hanson. Kimberly. Guidelines on the Diagnosis of COVID-19. 06 de Mayo de 2020. Infectious Diseases Society of America. Citado el 21 de Mayo de 2020. Disponible en: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-diagnostics/>
37. Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory síndrome temporally associated with COVID-19. Mayo de 2020. Royal College of Paediatrics and Child Health. Citado el 21 de Mayo de 2020. Disponible en: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19>
38. Food and Drug Administration (FDA). FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OF REMDESIVIR (GS-5734™). U.S National Library of Medicine. Mayo de 2020. Citado 24 de mayo de 2020. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/137566/download>
39. Departamento de Infectología de Adultos. Protocolo para la utilización de pruebas de detección de antígeno de SARS CoV2. [En línea]: COVID-19 Sala Virtual. Citado el 18 de Junio de 2020. Disponible en: <https://www.igssgt.org/protocolo-para-la-utilizacion-de-pruebas-de-deteccion-de-antigeno-de-sars-cov-2/>
40. Editorial: COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York Approach. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.ppedcard.2020.101232>
41. Giovanni Montealegre-Gómez, Edgar Garavito, Arley Gómez-López, Adriana Rojas-Villarraga, Rafael Parra-Medina. Colchicine: A potential therapeutic tool against COVID-19. Experience of



- 5 patients. *Reumatología Clínica*, 2020. ISSN 1699-258X, <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2020.05.001>.
42. Parra-Medina, R., Sarmiento-Monroy, J.C., Rojas-Villarraga, A. et al. Colchicine as a possible therapeutic option in COVID-19 infection. *Clin Rheumatol* 39, 2485–2486 (2020). <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05247-5>
43. Clinical Trials. Colchicine Plus Phenolic Monoterpenes to Treat COVID-19. U.S. National Library of Medicine. 2020. (En Línea). (Citado 26 de julio). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04392141?term=colchicine&cond=Covid19&age=0&draw=2&rank=1#studydesc>
44. Clinical Trials. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety profile of Understudied Drugs Administered to Children Per Standard of Care. U.S. National Library of Medicine. 2020. (En línea). (Citado 26 de julio de 2020). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04392141?term=colchicine&cond=Covid19&age=0&draw=2&rank=1#studydesc>
45. Clinical Trials. The Greek Study in the Effects of Colchicine in Covid-19 complications prevention. U.S. National Library of Medicine. 2020. (En línea). (Citado 26 de julio de 2020). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04326790>
46. Agencia española de medicamentos y productos sanitario. Ficha técnica Colchicina. CIMA. (En línea). (Citado el 26 de Julio de 2020). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/78947/FichaTecnica_78947.html
47. Oliva SL y García CM. Protocolo para la obtención de plasma de donantes convalecientes de covid-19. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, Guatemala, Junio 2020.
48. Worldometer, COVID-19 coronavirus pandemic. Last update: September 02, 2020.
49. Cevik M, et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV-1 and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding and infectiousness – a living systematic review and meta-analysis. 29 de Julio de 2020. Consultado de: <https://doi.org/10.1101/2020.07.25.20162107>

