



Recomendaciones de Manejo Farmacológico en Pacientes Pediátricos con Infección por SARS-CoV-2 (COVID-19)

Elaborado por:

- 1) Comité de Antimicrobianos Sociedad Chilena de Infectología (SOCHINF): Dra. Daniela Pavez, Dra. Regina Pérez, QF. Claudio González, Dra. Mirta Acuña, QF. Ruth Rosales, QF. Fernando Bernal, Dr. Jorge Pérez, Dr. José Miguel Arancibia, Dra. María Eugenia Pinto. Dr. Luis Bavestrello, Dra. Luz María Fuenzalida.
- 2) Presidente Rama de Cuidados intensivos pediátricos, SOCHIPE: Dr. Christian Scheu
- 3) Colaboración: QF Roxana Santana, QF Leslie Escobar, Dr. Sebastián Solar

Introducción:

En pediatría, los datos actuales de casos publicados de infección por COVID-19 provienen en su mayoría del brote en China, especialmente de la Provincia de Hubei. El centro de control de enfermedades de ese país reporta que menos del 1% de los casos del brote correspondió a niños menores de 10 años. La edad de presentación promedio del inicio de la enfermedad es de 7 años (rango 1,5 meses a 17 años), reportándose casos de infección neonatal (el más precoz a las 30 horas de vida), sin evidencia actual de transmisión vertical.

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. Los síntomas son inespecíficos y más leves que en adultos, pueden permanecer asintomáticos o presentar fiebre (40-75% casos), tos seca, compromiso del estado general, pocos pacientes tienen síntomas respiratorios altos (congestión nasal, coriza), algunos pueden presentar dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. En casos severos los niños evolucionan con disnea, cianosis y rechazo alimentario, sin embargo, muy pocos progresan con infección respiratoria baja. El pronóstico es muy bueno, con resolución dentro de 1 a 2 semanas desde el inicio de los síntomas. La gran parte de los pacientes no requieren hospitalización. Se han reportado muy pocos casos graves con necesidad de ventilación mecánica, especialmente vulnerables son los lactantes menores de 1 año (10% ingreso a UCI) y niños con enfermedades de base. Se han descrito solo 3 casos letales, lo cual indica un resultado clínico mucho más favorable en relación a adultos.



Las recomendaciones de terapia en pediatría provienen de estudios descriptivos con bajo número de casos, experiencia clínica y extrapolación de datos en población adulta. Hasta que no se disponga de resultados de estudios clínicos, actualmente en curso, con mayor calidad metodológica, no existe evidencia definitiva para basar el tratamiento de niños infectados con COVID-19. Es por esto que estas recomendaciones pueden variar a la luz de nueva evidencia.

Terapias utilizadas y evidencia (Para mayor información ver tabla Anexa con consideraciones farmacoterapéuticas):

- **Hidroxicloroquina- Cloroquina:** han sido usadas desde hace años como antimaláricos y como antiinflamatorio en enfermedades autoinmunes, como por ejemplo lupus y artritis reumatoidea. También es conocida su acción antiviral en el bloqueo de la entrada de muchos virus hacia la célula, elevando el pH del endosoma previniendo la fusión y bloqueando la infección. Un estudio in vitro encontró que la cloroquina bloquea la infección por SARS-CoV-2 en una baja concentración micromolar con una concentración media máxima efectiva (EC_{50}) de $1,13 \mu M$ y una concentración media de toxicidad (CC_{50}) mayor de $100 \mu M$. Según Gao y cols., hay varios estudios clínicos en China para evaluar la eficacia y seguridad de cloroquina e hidroxicloroquina, donde estos medicamentos han mostrado ser superiores al control en el manejo de la exacerbación de neumonía producida por SARS-CoV-2, con mejoría imagenológica pulmonar, negativizando la carga viral y acortando la evolución de la enfermedad.
- **Azitromicina:** Podría tener capacidad inmunomoduladora, lo que sería beneficioso en el manejo de pacientes con COVID-19. Sin embargo, no existe evidencia que lo respalde en esta patología. Gautret y cols. observaron una disminución de la carga viral al adicionar azitromicina sobre el tratamiento con Hidroxicloroquina, sin embargo, las limitaciones metodológicas y la ausencia de niños en el estudio, no entregan un fundamento para indicar este fármaco de forma sistemática.
- **Lopinavir/ritonavir (Kaletra®):** Los inhibidores de proteasa inhiben la replicación viral al actuar a nivel de la proteinasa mayor del Coronavirus, de acuerdo a ensayos en animales y humanos que han demostrado su efectividad en SARS-CoV-1 y MERS-CoV. Sin embargo, la evidencia de su uso en niños proviene de estudios no randomizados, basados en la



experiencia clínica. Se ha recomendado en pacientes pediátricos con patología de base, inmunocomprometidos y niños graves en UCI. La solución oral no debe ser usada en menores de 14 días, por la toxicidad asociada a los excipientes de la solución oral, principalmente propilenglicol, y en niños mayores no se recomienda fraccionar el comprimido ya que puede producir problemas de biodisponibilidad y se debe preferir la solución oral. Se deben considerar además, efectos adversos como mala tolerancia gástrica y prolongación del QT, y las interacciones con otros medicamentos, ejemplo las con corticoides inhalados o sistémicos. En un estudio randomizado en adultos publicado en el NEJM, se encontró que lopinavir/ritonavir asociado a tratamiento de soporte no se asoció a mejoría clínica o a disminución de mortalidad en pacientes severamente enfermos.

- **Corticoides:** No están recomendados de rutina, podría existir beneficio de su uso en casos severos con SDRA, shock séptico, encefalitis y síndrome de activación macrofágica.
- **Interferon- α :** No existe evidencia suficiente para recomendar el uso habitual de este medicamento como terapia para el COVID-19. Podría disminuir la carga viral en etapa precoz, aliviar síntomas y acortar la enfermedad, de acuerdo a extrapolaciones de otras infecciones virales. Se ha usado ampliamente en el brote en China, asociado a otros antivirales (ribavirina o Lopinavir/ritonavir), principalmente en casos severos o críticos. Se deben tener en cuenta las posibles reacciones adversas que este fármaco puede provocar, dentro de las que destacan alteraciones hematológicas, hepáticas, neuropsiquiátricas y alteraciones del crecimiento en niños y adolescentes.
- **Gammaglobulina endovenosa (IGIV):** No hay evidencia clínica para su uso ni fundamento teórico que lo avale.
- **Tocilizumab:** Anticuerpo monoclonal IgG1 recombinante humanizado anti receptor de interleucina-6 (IL-6). Se ha demostrado que tocilizumab inhibe la señalización mediada por IL-6Rs e IL-6Rm. La IL-6 es una citoquina proinflamatoria que participa en diversos procesos fisiológicos como la activación de los linfocitos T, la inducción de secreción de inmunoglobulina, la inducción de síntesis hepática de proteínas de la fase aguda y la estimulación de la hemopoyesis. De acuerdo a información disponible se ha informado que



existe una alta concentración de citoquinas en pacientes críticos infectados con COVID-19. El uso de tocilizumab se ha planteado como forma de evitar la tormenta de citoquinas en el SDRA de estos pacientes. Actualmente, no existe evidencia sólida de ensayos clínicos publicados que evalúen la seguridad o la eficacia de tocilizumab para el tratamiento de COVID-19, incluido el tratamiento de las tormentas de citoquinas asociadas. Es necesario considerar que la información de su uso en niños para esta indicación es casi nula.

- **Remdesivir:** Corresponde a un análogo de nucleótido no autorizado que interfiere con la polimerización del ARN del virus. Fue desarrollado inicialmente como tratamiento para la enfermedad del virus del Ébola, pero presenta también actividad in vitro frente a éste y otros virus, incluyendo el coronavirus. En modelos de experimentación animal frente a MERS-CoV ha mostrado mejores resultados que el tratamiento con lopinavir/ritonavir más interferón β 1b. Se ha utilizado con buenos resultados en el primer caso de infección respiratoria por el SARS-CoV-2 en EEUU. En China están en marcha dos ensayos clínicos aleatorizados y controlados con tratamiento estándar, uno en pacientes con enfermedad moderada (NCT04252664) y otro con enfermedad grave (NCT04257656). Se esperan que sus resultados se publiquen en abril 2020. Es un antiviral prometedor, pero actualmente no contamos con disponibilidad en Chile.

Estratificación de riesgo

- **Asintomático:** Paciente sin síntomas o signos clínicos y Radiografía de tórax normal (si es que se le tomó), con PCR SARS-CoV-2 positiva.
- **Leve:** Síntomas respiratorios altos, incluido fiebre, fatiga, mialgias, tos, odinofagia, coriza. El examen físico tiene auscultación pulmonar normal. 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:** Con neumonía. Frecuentemente fiebre y tos. Sin dificultad respiratoria ni hipoxemia.



- Severo: Puede iniciar con síntomas respiratorios como tos y fiebre, pueden estar acompañados de síntomas gastrointestinales como diarrea. La enfermedad progresa generalmente a la semana, apareciendo disnea, cianosis, hipoxia (saturación menor de 92%).
- Crítico: Falla respiratoria, síndrome de “distress” respiratorio agudo, shock, encefalopatía, injuria miocárdica, alteración de la coagulación e injuria renal aguda.

Recomendaciones de terapia específica (Ver algoritmo de manejo)

- 1) Asintomático: No requiere terapia, sólo observación y control ambulatorio si es necesario.
- 2) Leve: Es decir, infección respiratoria aguda (IRA) alta: requiere tratamiento sintomático y manejo ambulatorio.
- 3) Moderado: Paciente con neumonía, sin requerimientos de oxígeno: requiere tratamiento sintomático y manejo ambulatorio.

Pacientes menores de 1 año y pacientes con factores de riesgo (anexo 1), se les debe indicar tratamiento específico (Hidroxicloroquina) y realizar seguimiento telefónico frecuente.

- 4) Severo: Paciente con requerimientos de oxígeno: Requiere manejo hospitalario.

Iniciar farmacoterapia en paciente **confirmado** (Si test se estima que estará dentro de las primeras 24 horas)

- a) Hidroxicloroquina oral por 5 días, hasta máximo 10 días.
- Ideal usar preparación magistral para dosis menores a 200 mg.
 - Dosis: 5 mg/Kg/dosis cada 12 horas el primer día por 2 dosis.
Dosis de mantención a partir de la tercera dosis de 3 mg/Kg/dosis cada 12 horas.
Dosis máxima: 400 mg cada 12 horas el primer día por 2 dosis, luego 200 mg cada 12 horas.
 - En pacientes menores a 3 meses podría existir necesidad de dosis más bajas, pero no existe un consenso al respecto.



- Previo a la administración requiere: Normalizar electrolitos plasmáticos, suspender dentro de lo posible medicamentos que prolonguen el QTc (verificar en: <http://www.crediblemeds.org>).
- Idealmente solicitar electrocardiograma basal y tener uno al menos a las 48-72 horas de iniciado el tratamiento. No usar en caso de intervalo QTc prolongado (>450 ms).
- Cloroquina no tiene recomendaciones de dosis en población pediátrica válidas y podría ser considerada como opción en el paciente adolescente > 40 kg, usándose a dosis de adulto.

b) Antibioterapia sólo frente a sospecha de sobreinfección bacteriana según epidemiología local.

5) Paciente crítico: Inicio de terapia frente la **sospecha**.

- a) Oseltamivir hasta descartar Influenza
- b) Antibioterapia con elementos de sobreinfección bacteriana con Cefalosporinas de 3° generación.
- c) Hidroxicloroquina oral por 5-10 días. Ideal usar preparación magistral para dosis menores a 200 mg.

Dosis: 5 mg/Kg/dosis cada 12 horas el primer día por 2 dosis.

Dosis de mantención a partir de la tercera dosis de 3 mg/Kg/dosis cada 12 horas.

Dosis máxima: 400 mg cada 12 horas el primer día por 2 dosis, luego 200 mg cada 12 horas.

d) Considerar el uso de Azitromicina en pacientes que requieran UCI y que no tengan contraindicación por presentar factores de riesgo de tener eventos adversos serios.

Esta recomendación no cuenta con evidencia demostrada y podría modificarse con nueva información. Es necesario realizar:

- Corrección de hipokalemia, hipomagnesemia.
- Control riguroso electrocardiográfico evaluando: arritmias que incluyen las torsades de pointes, bradiarritmias. Especialmente en pacientes con antecedentes cardiovasculares previos o con falla renal.



- La coadministración de azitromicina aumentó el intervalo QTc de una manera dosis-concentración dependiente. Dado lo anterior, siguiendo las recomendaciones se sugiere al 2do día disminuir la dosis.
 - Dosis azitromicina VO/EV: 10 mg/Kg/día una vez al día el primer día y bajar luego a 5 mg/Kg/día una vez al día hasta completar 5 días.
- e) Corticoides: No se recomiendan de rutina excepto SDRA, encefalitis, síndrome Hemofagocítico o si tiene indicación por manejo del shock refractario a catecolaminas.
- f) Inmunoglobulina: Se ha empleado en casos graves pero sin evidencia de utilidad en este momento. Indicado solo en caso de hipogammaglobulinemia. Precaución con sobrecarga de volumen.
- g) Lopinavir/Ritonavir: Sin evidencia robusta.
- h) Tocilizumab: Se podría agregar en paciente grave, con desregulación de la respuesta inflamatoria o con sospecha de Síndrome Hemofagocítico.
- <30 kg: 12 mg/kg/ dosis ev
 - ≥30 kg: 8 mg/kg/dosis ev
- Dosis tope de 600 mg/dosis.



Bibliografía

AEMPS. Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2. Acceso 27/03/2020. Disponible en <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-c/ovid%e2%80%9119/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/>

Al-Tawfiq JA, Al-Homoud AH, Memish ZA. Remdesivir as a possible therapeutic option for the COVID-19. *Travel Med Infect Dis*. 2020. [PMID:32145386]

Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Mar 18. doi: 10.1056/NEJMoa2001282. [Epub ahead of print]

Calvo C, García López-Hortelano M, de Carlos Vicente JC, Vázquez Martínez JL. Recommendations on the clinical management of the COVID-19 infection by the «new coronavirus» SARS-CoV2. Spanish Paediatric Association working group]. *An Pediatr (Barc)*. 2020 Mar 12. doi: 10.1016/j.anpedi.2020.02.001. [Epub ahead of print]

Chatre C, et al. Cardiac Complications Attributed to Chloroquine and Hydroxychloroquine: A Systematic Review of the Literature. *Drug Saf*. 2018 Oct;41(10):919-931.

Chen H, Guo J, Wang C, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. 2020 Mar 7;395(10226):809-815.

Chen Y, Peng H, Wang L, et al. Infants Born to Mothers With a New Coronavirus (COVID-19). *Front. Pediatr*. 2020; 8:104. doi: 10.3389/fped.2020.00104

Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. *Pediatrics*. 2020 Mar 16. pii: e20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702. [Epub ahead of print]

Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *BioScience Trends*. 2020; 14(1):72-73).

Ko WC, Rolain JM, Lee NY, et al. Arguments in favour of remdesivir for treating SARS-CoV-2 infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 6:105933. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105933. [Epub ahead of print]

Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discoveries & Therapeutics*. 2020; 14(1):58-60.



Lu X, Zhang L, Du H, et al.; Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study Team. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*. 2020 Mar 18. doi: 10.1056/NEJMc2005073. [Epub ahead of print]

MINSAL. Recomendaciones clínicas basadas en evidencia CORONAVIRUS/COVID-19. Acceso el 27/3/2020. Disponible en <https://diprece.minsal.cl/temas-de-salud/temas-de-salud/guias-clinicas-no-ges/guias-clinicas-no-ges-enfermedades-transmisibles/covid-19/recomendaciones/>

Qiu H, Wu J, Hong L, et al. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30198-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30198-5)

Shen K, Yang Y, Wang T, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr*. 2020 Feb 7. doi: 10.1007/s12519-020-00343-7. [Epub ahead of print]

Sun D, Li H, Lu XX, et al. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. *World J Pediatr*. 2020 Mar 19. doi: 10.1007/s12519-020-00354-4. [Epub ahead of print]

Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020 Mar;30(3):269-271.

Wei M, Yuan J, Liu Y, et al. Novel Coronavirus Infection in Hospitalized Infants Under 1 Year of Age in China. *JAMA*. 2020 Feb 14. doi: 10.1001/jama.2020.2131. [Epub ahead of print]

Woodhead , Blasi F, Ewig S, et al; Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version. *Clin Microbiol Infect*. 2011 Nov;17 Suppl 6: E1-59.

Zheng F, Liao C, Fan QH et al. Clinical Characteristics of Children with Coronavirus Disease 2019 in Hubei, China. *Curr Med Sci*. 2020 Mar 24. doi: 10.1007/s11596-020-2172-6. [Epub ahead of print]

Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus. Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *Pediatr Infect Dis J* 2020, [Epub ahead of print].



Anexo 1. Pacientes con factores de riesgo de Neumonía grave por SARS-CoV-2

Pacientes Inmunocomprometidos: Inmunodeficiencias primarias, trasplante órgano sólido y trasplante progenitores hematopoyéticos, tratamiento con quimioterapia, inmunosupresores o fármacos biológicos, VIH mal controlado (carga viral detectable, disminución CD4 o inversión cociente CD4/CD8).

Pacientes con cardiopatía: Con repercusión hemodinámica, que requieran tratamiento médico, hipertensión pulmonar, en lista de espera de trasplante, postoperatorio reciente de cirugía o cateterismo.

Pacientes con patología respiratoria crónica: Fibrosis quística, displasia broncopulmonar, asma grave, portadores de traqueostomía, oxigenoterapia o VM domiciliaria.

Otros: Diálisis, drepanocitosis, DM tipo 1 con mal control metabólico, malnutrición severa, intestino corto, epidermólisis bullosa, encefalopatías graves, miopatías, errores congénitos del metabolismo.



Algoritmo manejo de paciente pediátrico con infección por COVID-19

