

DOCUMENTO DE MANEJO CLINICO DEL PACIENTE PEDIÁTRICO CON INFECCION POR SARS-CoV-2

Extracto del Documento de Manejo Clínico del Ministerio de Sanidad

Actualización: 18 de agosto de 2020

Redactores pertenecientes a la Asociación Española de Pediatría (AEP):

Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Cristina Calvo Rey, Milagros García-López Hortelano, José Tomás Ramos, Fernando Baquero, Marisa Navarro, Carlos Rodrigo, Olaf Neth, Victoria Fumadó, David Aguilera Alonso, Cristina Epalza, Cinta Moraleda, Luis Escosa, Ana Méndez, Talía Sainz, Teresa del Rosal, M^a José Mellado.

Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (SEUP). Javier Benito, María de Ceano-Vivas, Mercedes de la Torre, Borja Gómez, Susanna Hernández, Itziar Iturralde, Esther Lera, Sandra Moya, Jorge V. Sotoca; en representación del Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la SEUP.

Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos (SECIP). Juan Carlos de Carlos Vicente, José Luis Vázquez Martínez, María Slocker Barrio, Amaya Bustinza Arriortua, Iolanda Jordán García, Juan José Menéndez Suso, Javier Pilar Orive.

Otros colaboradores: Esmeralda Nuñez, María Isabel Barrio, Antonio Pérez, Javier Pérez-Lescure, Laura Espinosa.

Asesoría técnica de:

Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Cecilia Martínez Fernández-Llamazares, María Goretti López Ramos.

Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC). Lourdes Cabrera García, Alberto Borobia.

ÚLTIMAS MODIFICACIONES

Fecha	Procedencia	Descripción de la modificación
18/08/2020	SEIP-AEP, SECIP, SEUP	<ul style="list-style-type: none">- Actualización de los criterios de realización de pruebas diagnósticas.- Actualización terapéutica en general. Retirada de los fármacos que no han demostrado eficacia.
24/05/2020	SEIP	<ul style="list-style-type: none">- Actualizada la indicación de hidroxicloroquina.
16/05/2020	SEIP	<ul style="list-style-type: none">- Actualizadas las indicaciones de remdesivir, corticoides e inmunoglobulinas.- Modificadas las indicaciones de realización de PCR de SARS-CoV-2.- Añadido un apartado sobre anticoagulación.

15/04/2020	SEIP, Ministerio de Sanidad documento sobre tratamiento.	<ul style="list-style-type: none"> - Criterios de alta hospitalaria. - Revisión de indicaciones de tratamiento y dosis de tocilizumab. - Información sobre ensayos clínicos. - Recomendación de ceftriaxona como antibiótico iv. - Efectos secundarios de remdesivir.
29/03/2020	Acuerdo con SEFH, SEFC, SEIP, Ministerio de Sanidad. Acuerdo con SEUP OMS	<ul style="list-style-type: none"> - Se incluye dosis de carga de hidroxycloquina. - Se matizan indicaciones Rx y analítica en urgencias. - Se recomienda seguimiento ambulatorio de casos leves.
27/03/2020	Acuerdo con el Ministerio de Sanidad.	<ul style="list-style-type: none"> - Se modifica la duración del tratamiento con hidroxycloquina. - Se modifica el número de dosis de tocilizumab. - Se elimina la indicación de interferón.
24/03/2020	Propuestas por SEUP y SEIP.	<ul style="list-style-type: none"> - Revisión de criterios de extracción de PCR SARS-CoV-2. - Revisión de criterios de ingreso.

CONTENIDO

1. Justificación	3
2. Definiciones y criterios	3
3. Medidas de prevención y control de la infección	3
4. Manejo clínico en pediatría y cuidados intensivos pediátricos	3
4.1. Valoración inicial y consideraciones al ingreso hospitalario	3
4.2. Criterios de ingreso en planta de hospitalización.....	4
4.3. Criterios de valoración por UCIP:.....	5
4.4. Diagnóstico microbiológico	5
4.5. Actuaciones en función de la gravedad.....	6
4.5.1. Infección no complicada.....	6
4.5.2 Infección leve de vías respiratorias bajas que precisa ingreso hospitalario.....	9
4.5.3. Infección grave de vías respiratorias bajas.....	9
4.5.4. SIM-PedS	10
4.6. Manejo en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.....	10
4.7. Seguimiento y monitorización de la respuesta clínica.....	13
5. Tratamiento farmacológico	14
5.1. Tratamiento antiviral.....	16
5.1.1. Lopinavir/ritonavir (Kaletra®).....	16
5.1.2. Hidroxycloquina	16
5.1.3. Remdesivir	16
5.2. Antiinflamatorios.....	16

5.2.1. Tocilizumab	16
5.2.2. Corticoides sistémicos	17
5.3. Inmunoglobulinas intravenosas.....	17
5.4. Anticoagulación	17
6. Bibliografía	18

1. JUSTIFICACIÓN

Las indicaciones de un protocolo de actuación deben interpretarse de forma individualizada para cada paciente y debe prevalecer el juicio clínico.

Estas recomendaciones pueden variar según evolucione nuestro conocimiento acerca de la enfermedad y la situación epidemiológica en España y por tanto pueden ser actualizadas. En estas recomendaciones de manejo clínico no se recoge el manejo de los contactos.

El presente documento técnico tiene la finalidad de guiar el manejo de los pacientes que sean casos en investigación, probables o confirmados de COVID-19 con un doble objetivo: lograr el mejor tratamiento del paciente que contribuya a su buena evolución clínica; y garantizar los niveles adecuados de prevención y control de la infección para la protección de los trabajadores sanitarios y de la población en su conjunto.

2. DEFINICIONES Y CRITERIOS

La definición de caso puede ser modificada, por lo que se recomienda siempre revisar la última versión disponible en la web del Ministerio de Sanidad:

<https://www.mscbes.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/>

3. MEDIDAS DE PREVENCIÓN Y CONTROL DE LA INFECCIÓN

Se recomienda consultar los documentos del Ministerio de Sanidad que detallan la actuación en cada caso, así como las recomendaciones del Servicio de Prevención de Riesgos Laborales en los diferentes centros.

4. MANEJO CLÍNICO EN PEDIATRÍA Y CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS

4.1. Valoración inicial y consideraciones al ingreso hospitalario

- Los casos pediátricos son menos frecuentes que en adultos y con sintomatología más leve.
- El cuadro clínico varía desde un cuadro leve y de vías respiratorias altas con uno o más de los siguientes síntomas: disnea, tos o dolor de garganta y/o fiebre hasta un cuadro de neumonía grave con sepsis (tabla 1). También se ha descrito un síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 (conocido con las siglas SIM-PedS o PIMS) que podría ser una respuesta inflamatoria tardía a la infección por SARS-CoV-2. El abordaje diagnóstico y terapéutico de este síndrome se establece en otro documento disponible en la página web. Por otra parte, un porcentaje no precisado pero significativo de infecciones son asintomáticas.

- En el momento actual **el Ministerio de Sanidad recomienda realizar PCR a todo paciente sospechoso con independencia de la gravedad**, tanto en Atención Primaria como Hospitalaria, para realizar la identificación y correcto aislamiento de todos los casos. Los casos sospechosos son aquellos con un cuadro clínico de infección respiratoria aguda de aparición súbita de cualquier gravedad que cursa, entre otros, con fiebre, tos o sensación de falta de aire. Otros síntomas como la odinofagia, alteración del olfato o gusto, dolores musculares, diarrea, dolor abdominal, dolor torácico o cefalea, así como la fiebre sin foco especialmente en menores de 3 meses, pueden ser considerados también síntomas de sospecha de infección por SARSCoV-2 según criterio clínico.
- Es especialmente relevante considerar que en la población pediátrica los síntomas atribuibles a la COVID-19 son motivo de consulta muy común y que la búsqueda de infección por SARS-CoV-2, atendiendo únicamente al criterio clínico, podría resultar compleja. En este contexto, sería prioritario investigar la COVID-19 cuando además de los síntomas, exista una circunstancia epidemiológica que lo aconseje, como son: población pediátrica que conviva con una persona con riesgo alto de presentar una enfermedad COVID-19 grave; población pediátrica institucionalizada; población pediátrica con enfermedades previas que predispongan a padecer una enfermedad COVID-19 grave; población pediátrica que precise hospitalización y población pediátrica conviviente con caso sospechoso de COVID-19. Asimismo, en fases de contención, deberían ser testados todos aquellos niños con o sin síntomas que sean convivientes o tenga un contacto epidemiológico claro con un caso confirmado de COVID-19.
- En cualquier caso, los criterios para el cribado deberán seguir las recomendaciones de las autoridades sanitarias en cada momento.
- La existencia de otro virus en las muestras respiratorias no descarta la posible infección por SARS-CoV-2.
- No se han descrito alteraciones analíticas o radiográficas específicas en población infantil afectada por COVID-19, si bien la linfopenia es bastante frecuente y característica.
- Se recomienda la atención domiciliaria de todos los pacientes con infección no complicada. Hay que asegurarse de que las condiciones familiares lo permiten, proporcionar instrucciones claras por escrito de los cuidados y sobre la actuación en caso de empeoramiento.

4.2. Criterios de ingreso en planta de hospitalización

- Edad menor de 1 mes con fiebre (descartar otras posibles causas).
- Edad 1-3 meses: se valorará según criterios clínicos. La fiebre sin foco se evaluará como habitualmente en este grupo de edad. Valorar cuidadosamente a los menores de 1 año, que pueden tener más complicaciones.
- Cualquier factor de riesgo de la tabla 2 (comentar con su especialista y con Enfermedades Infecciosas). Se valorará de forma individualizada la posibilidad de

manejo ambulatorio en aquellos pacientes que cumplan criterios de infección no complicada (tabla 1).

- Hipoxemia ($\text{satO}_2 < 92\%$) o dificultad respiratoria moderada/grave.
- Valorar ingreso en neumonías de aspecto viral, sobre todo bilaterales y con fiebre persistente, especialmente con linfopenia.
- Mal estado general, letargia.
- Rechazo de la alimentación.
- Episodios de apnea.
- Sospecha de SIM-PedS que no precise ingreso en UCI.

Se recomienda realización de analítica sanguínea (hemograma, coagulación, gasometría venosa, bioquímica con LDH, PCR y PCT) y radiografía de tórax en caso de síntomas respiratorios, en aquellos pacientes que precisen ingreso por COVID-19. Considerar la utilidad de la ecografía torácica si está disponible y hay personal entrenado.

Un único familiar u otro acompañante autorizado por los padres deberá permanecer en todo el momento junto con el paciente cumpliendo con las medidas de aislamiento recomendadas (mascarilla quirúrgica, bata y lavado de manos frecuente). Se recomienda que el acompañante sea siempre el mismo.

4.3. Criterios de valoración por UCIP:

- Polipnea/Dificultad respiratoria grave mantenida a pesar de optimizar tratamiento.
- $\text{SatO}_2 < 92\%$ con $\text{FiO}_2 \geq 0,5$ (con mascarilla con reservorio).
- Acidosis respiratoria aguda (hipercapnia >55 mmHg y/o $\text{pH} < 7,30$). La hipercapnia es rara. Es más frecuente la hipoxemia.
- Apneas recurrentes.
- Aspecto séptico, signos de shock, fallo multiorgánico.
- Alteración del nivel de conciencia y/o sospecha de fallo de centro respiratorio (hipoventilación central).

En pacientes graves se recomienda realizar, además, CPK, troponinas y péptido natriurético (NT-proBNP), fibrinógeno, dímero D, ferritina, triglicéridos, IL-6 y otros datos de linfocitosis hemofagocítica (HLH). Se valorará punción lumbar si existe clínica neurológica.

4.4. Diagnóstico microbiológico

Las pruebas de detección de ácidos nucleicos (*reverse transcription polymerase chain reaction* o RT-PCR) son las técnicas de elección para el diagnóstico en la fase aguda de la infección, en el momento de sospechar una infección por SARS-CoV-2. Las muestras que ofrecen más rendimiento diagnóstico son las de vías respiratorias bajas, especialmente el lavado broncoalveolar o el aspirado bronquial. Sin embargo, la más utilizada es la nasofaríngea, que es de elección en la mayoría de casos. Existen datos de una mayor sensibilidad del aspirado frente al exudado nasofaríngeo. Aún está por definir el potencial mayor riesgo de generación de aerosoles con el primero. Otras muestras de más fácil extracción, como la saliva, están siendo actualmente estudiadas. Al extraer una muestra nasofaríngea, el hisopo debe alcanzar una

profundidad igual a la distancia desde las fosas nasales hasta la abertura externa de la oreja. Se hacen 2 o 3 rotaciones de 180 grados del hisopo y se mantiene 5 segundos en contacto con la mucosa. Tras la recogida, los hisopos deben introducirse en un medio de transporte para virus, y procesarse con rapidez. En aquellos casos con alta sospecha de COVID-19 y PCR negativa, se recomienda repetir la muestra a las 24-48 horas, priorizando las muestras de la vía aérea inferior, y asegurando su correcta extracción. Los inmunodeprimidos pueden tener excreción prolongada del virus. También es posible la realización de PCR en heces donde la duración de la excreción es más prolongada.

Las técnicas de detección de anticuerpos (serología), realizadas en muestras de suero o plasma, pueden permitir el diagnóstico tardío de la infección (a partir de los 7-10 del inicio de los síntomas para IgG), cuando existe sospecha clínica y la RT-PCR es negativa. La fiabilidad de la IgM en este momento está cuestionada.

4.5. Actuaciones en función de la gravedad

4.5.1. Infección no complicada

- Observar las medidas generales de protección. Colocar si es posible al paciente y sus familiares mascarilla quirúrgica. Mantener idealmente 2 metros (mínimo 1 metro de separación con otros pacientes en todo momento).
- El personal que atiende al paciente debe seguir las medidas preventivas recomendadas en todo momento.
- Antitérmicos. En el momento actual no existe evidencia para recomendar el uso del paracetamol frente al ibuprofeno como antitérmico.
- Si el paciente presenta fiebre y síntomas respiratorios, valorar realizar Rx tórax y analítica sanguínea (hemograma, proteína C reactiva, procalcitonina, hemocultivo, transaminasas, iones y coagulación), fundamentalmente si la Rx tórax es patológica.

Ante la situación epidemiológica actual, si las condiciones familiares lo permiten, se recomienda su atención domiciliaria con instrucciones claras sobre la actuación en caso de empeoramiento. (Importante coordinación Salud Pública – Atención Primaria)

Tabla 1. Síndromes clínicos asociados con la infección respiratoria por SARS-CoV-2

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.
Infección leve de vías bajas¹	Tos, dificultad respiratoria con polipnea (en respiraciones / min): <2 meses, ≥60; 2–11 meses, ≥50; 1–5 años, ≥40 y sin signos de neumonía grave. Saturación ambiental >92%. Pueden o no tener fiebre.
Infección grave de vías bajas²	Tos o dificultad respiratoria y al menos uno de los siguientes: cianosis central o SatO ₂ <92% (<90% en prematuros); dificultad respiratoria

	grave (por ejemplo, quejido, retracción torácica muy intensa); incapacidad o dificultad para alimentación, letargo o pérdida de conocimiento o convulsiones. Pueden presentarse otros signos como: retracciones torácicas, polipnea (en respiraciones / min): ≥ 70 en menores de 1 año; ≥ 50 en mayores de 1 año. Gasometría arterial: $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg, $\text{PaCO}_2 > 50$ mmHg. El diagnóstico es clínico; las imágenes de tórax pueden excluir complicaciones (atelectasias, infiltrados, derrame).
Otras manifestaciones asociadas a cuadros graves	Trastornos de la coagulación (tiempo prolongado de protrombina y elevación de dímero-D), daño miocárdico (aumento de biomarcadores cardiacos, cambios de ST-T en el electrocardiograma, cardiomegalia e insuficiencia cardíaca), disfunción gastrointestinal, elevación de enzimas hepática y rbdomiolisis.
Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)³	Inicio: nuevo o empeoramiento del cuadro en los 10 días previos. Rx tórax, TC o ECO: Nuevo(s) infiltrado(s) uni/bilaterales compatibles con afectación aguda del parénquima pulmonar infiltrados bilaterales, atelectasia lobar lobular o pulmonar, o consolidaciones. Edema pulmonar: ausencia de otra etiología como fallo cardíaco o sobrecarga de volumen. Oxigenación (OI = Índice de oxigenación y OSI = Índice de oxigenación usando SpO_2): <ul style="list-style-type: none"> • VNI bilevel o CPAP ≥ 5 cmH₂O a través de una máscara facial completa: $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg o $\text{SpO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 264$ • SDRA leve (ventilación invasiva): $4 \leq \text{OI} < 8$ o $5 \leq \text{OSI} < 7.5$ • SDRA moderado (ventilación invasiva): $8 \leq \text{OI} < 16$ o $7.5 \leq \text{OSI} < 12.3$ • SDRA grave (ventilación invasiva): $\text{OI} \geq 16$ u $\text{OSI} \geq 12.3$
Sepsis⁴	Infección sospechada o comprobada y ≥ 2 criterios de SIRS, de los cuales uno debe ser temperatura anormal o recuento leucocitario anormal.
Shock séptico⁵	Cualquier hipotensión ($\text{PAS} <$ percentil 5 o > 2 DE por debajo de lo normal para la edad) o 2-3 de los siguientes: estado mental alterado; taquicardia o bradicardia ($\text{FC} < 90$ lpm o > 160 lpm en lactantes y $\text{FC} < 70$ lpm o > 150 lpm en niños); relleno capilar lento (> 2 segundos) o vasodilatación caliente con pulsos conservados; taquipnea; piel moteada o erupción petequiral o purpúrica; lactato aumentado, oliguria, hipertermia o hipotermia.
Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS)⁶	Las siguientes características son de especial interés en la sospecha de SIM-PedS: paciente con criterios de EK completa o incompleta de cualquier edad, presencia de síntomas gastrointestinales (vómitos, náuseas, dolor abdominal, diarrea), reactantes de fase aguda elevados, shock, hipotensión, disfunción miocárdica, linfopenia, anemia, plaquetopenia, shock, hipotensión y disfunción miocárdica. Los cuadros clínicos que podrían ser compatibles son los siguientes: <ol style="list-style-type: none"> 1.- Cuadro clínico compatible con miocarditis, shock séptico o shock tóxico. 2.- Cuadro clínico compatible con enfermedad de Kawasaki completa/incompleta.

	3.- Fiebre y dolor abdominal o exantema cutáneo o conjuntivitis, con alteración analítica compatible (especialmente reactantes de fase aguda muy elevados y/o alteración de enzimas cardíacas).
--	---

¹Equivalente a neumonía leve de la OMS. ²Equivalente a neumonía grave de la OMS. SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. VNI: ventilación no invasiva, PAS: presión arterial sistólica, DE: desviación estándar. FC: frecuencia cardíaca. ³Khemani RG, Smith LS, Zimmerman JJ; et al. Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Definition, Incidence, Epidemiology: Proceedings from Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2011;16(Suppl 5);523-40. ⁴Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:2-8. ⁵Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, et al. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Crit Care Med* 2017; 45:1061-93. ⁶Consenso nacional sobre diagnóstico, estabilización y tratamiento del Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS).

Tabla 2. Grupos de riesgo de mala evolución

Inmunodeprimidos*	<ul style="list-style-type: none"> -Inmunodeficiencias primarias (1). -Trasplante órgano sólido y trasplante progenitores hematopoyéticos. -Tratamiento con quimioterapia, inmunosupresores o fármacos biológicos. -VIH con CD4 < 200.
Cardiopatías	<ul style="list-style-type: none"> -Con repercusión hemodinámica. -Precisan tratamiento médico. -Hipertensión pulmonar. -En lista de espera de trasplante. -Postoperatorio reciente de cirugía o cateterismo. - Insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, miocardiopatías.
Patología respiratoria crónica (neumopatías crónicas)	<ul style="list-style-type: none"> -Fibrosis quística. -Displasia broncopulmonar. -Asma grave. -Portadores de traqueostomía, oxigenoterapia o VM domiciliaria.
Otros	<ul style="list-style-type: none"> -Diálisis. -Drepanocitosis. -DM tipo 1 con mal control metabólico. -Obesidad en adolescentes. -Malnutrición grave, intestino corto, epidermolisis bullosa, encefalopatías graves, miopatías, errores congénitos del metabolismo...

* No se ha confirmado claramente que los inmunodeprimidos tengan un riesgo elevado de enfermedad grave. No obstante, debe ser un grupo en el que se tendrá especial vigilancia.
(1) Excluido déficit de IgA.

4.5.2 Infección leve de vías respiratorias bajas que precisa ingreso hospitalario

- Monitorización no invasiva de constantes incluyendo SatO₂ con pulsioximetría.
- Realización de analítica sanguínea (hemograma, PCR, PCT, hemocultivo si fiebre, bioquímica con transaminasas, función renal, iones, coagulación, dímero D y gasometría) y canalización de vía periférica. Radiografía de tórax.
- Si se precisara la administración de broncodilatadores se recomienda utilizar cartucho presurizado asociado a la cámara espaciadora para evitar la generación de aerosoles. En caso de emplear broncodilatadores nebulizados, si hubiera disponibilidad se recomienda una habitación con presión negativa. De no estar disponible este tipo de sala se le atenderá en una habitación o box de uso individual con baño, con ventilación natural o climatización independiente. La puerta de la habitación deberá permanecer siempre cerrada.

4.5.3. Infección grave de vías respiratorias bajas

Además de las recomendaciones anteriores respecto a monitorización y pruebas complementarias:

- 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 (ni almidones o gelatinas en caso de resucitación). En caso de resucitación se recomienda emplear cristaloides (balanceados o suero fisiológico 0,9%).
- Oxigenoterapia para mantener SaO₂ >92%.
- Evitar y/o limitar en la medida de lo posible los procedimientos generadores de aerosoles (tabla 3).
- 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 PCR o PCT) priorizar la antibioterapia con ceftriaxona iv por su dosificación cada 24 horas evitando manipulaciones del paciente. Se debe recoger estudio microbiológico siempre que sea posible antes del inicio y no olvidar suspender o ajustar según los resultados.
- Si hay sospecha de sepsis y shock séptico se empleará antibioterapia intravenosa empírica según la clínica, edad, características del paciente y epidemiología local, 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 en UCIP en los casos indicados en el punto 4.3. Las UCIP que atiendan a estos pacientes deben cumplir con los requisitos exigidos, y deben ser las designadas para atenderlos según establezcan los protocolos regionales o nacionales.

- Valorar el uso de corticoides (ver apartado 7 de tratamiento) en pacientes con hipoxemia que presentan deterioro respiratorio, aunque no cumplan criterios de ingreso en UCIP.

4.5.4. SIM-PedS

Ver documento de consenso específico (disponible en la web de la AEP).

4.6. Manejo en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos

- Además del riesgo ya conocido de transmisión del virus en entornos de UCI con pacientes más graves y con procedimientos invasivos y generadores de aerosoles (Tabla 3), el paciente pediátrico ingresado en UCIP presenta un riesgo añadido por su comportamiento imprevisible y por la falta cumplimiento de las medidas de higiene respiratoria como corresponde a su edad. Además, podrá estar acompañado por su padre, madre o cuidador, conviviente y contacto estrecho que puede incrementar a su vez el riesgo de contaminación dentro de la estancia. Por ello, y realizando procedimientos generadores de aerosoles (tabla 3), se puede valorar aumentar las medidas de protección, evitando tener zonas expuestas a la contaminación, e incluir en las medidas de protección el uso de mascarilla FFP3, un mono integral o bata impermeable de manga larga con capucha y calzas para cubrir el calzado. En situaciones de alto riesgo de contaminación como la intubación se recomienda además el uso de doble guante. En esta situación se debe seguir de forma estricta las normas de colocación y retirada de los EPI establecidas, de forma supervisada y habiendo recibido formación y entrenamiento sobre estos procedimientos.
- En nuestros conocimientos actuales el tratamiento de soporte en UCIP en pacientes graves que presenten SDRA, sepsis o disfunción orgánica de causa vírica, con o sin sobreinfección bacteriana, no difieren de forma significativa de los recomendados internacionalmente por las guías de práctica para estos procesos.
- El papel de los corticoides en niños está en revisión (ver apartado 7 de tratamiento). El uso de corticoides en niños graves no está suficientemente demostrado, pero pueden ser útiles en casos de SIM-PedS grave, shock refractario a catecolaminas o SDRA (ver apartado 5.2.2).
- Si por la situación clínica o gasométrica la oxigenoterapia convencional no fuera suficiente, se valorará el uso de oxigenoterapia de alto flujo (OAF) o de ventilación no invasiva (VNI):
 - Si hay hipoxemia sin hipercapnia asociada, considerar iniciar OAF.
 - Si la OAF no es efectiva o como alternativa a ésta, se puede iniciar VNI con CPAP. Si hay hipercapnia asociada, valorar el uso de VNI con dos niveles de presión.
- Tanto la VNI, como la OAF son procedimientos que pueden generar aerosoles, por lo que deben hacerse cumpliendo estrictamente las medidas de aislamiento y protección ante los mismos.

- Si no hay una mejoría clara de los parámetros clínicos (FC, FR, dificultad respiratoria) y de oxigenación (PaO₂/FIO₂, Sat.O₂/FiO₂) en las primeras horas del soporte con OAF o VNI, se recomienda intubación precoz y ventilación mecánica invasiva (VMI). Además, se valorará una intubación precoz si existe un SDRA severo, deterioro del estado de conciencia o shock refractario a fluidos o resistente a catecolaminas.
- En caso de Ventilación Mecánica Invasiva (VMI) se recomienda inicialmente los parámetros recomendados de ventilación protectora (Consensos PALICC y PEMVECC): VT 4-8 ml/kg, PEEP óptima, Presiones Meseta <30 cm H₂O y Drive Pressure <15 cm H₂O. Si evoluciona a un Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) grave se añadirá a las medidas anteriores el empleo de ventilación con hipercapnia permisiva, ventilación en prono, sedación profunda y empleo de bloqueo neuromuscular si es preciso. Se reservará el uso de óxido nítrico para situaciones de hipoxemia refractaria, especialmente si está asociada a hipertensión pulmonar.
- Se debe realizar un manejo adecuado de líquidos evitando la sobrecarga hídrica y los balances muy positivos, que se han asociado a una peor evolución respiratoria y a una mayor morbimortalidad.
- En caso de sepsis, en la fase de resucitación inicial se recomienda realizar una expansión de volumen cuidadosa con cristaloides isotónicos (en bolos de 10-20 ml/kg) guiada por la respuesta, y vigilando los signos de sobrecarga de volumen. La respuesta se valorará según marcadores clínicos (como tensión arterial, frecuencia cardiaca, perfusión periférica, diuresis o el estado neurológico), analíticos (como la evolución del lactato sérico o la SvO₂) y de monitorización avanzada si es necesaria (como el gasto cardiaco y la medición de las resistencias periféricas). El uso de la ecografía a pie de cama puede ser una herramienta muy útil en el manejo de estos pacientes. Además de la expansión de volumen puede necesitar soporte con drogas vasoactivas conforme a las guías y recomendaciones internacionales pediátricas actuales, en las que adrenalina y noradrenalina se consideran los fármacos de primera línea. Pueden requerir también terapia continua de reemplazo renal.
- En caso de fallo respiratorio o cardiorrespiratorio grave refractario a las medidas de tratamiento convencional se puede considerar la utilización de ECMO, cuyas indicaciones, en nuestros conocimientos actuales, no difieren de las de otros procesos.
- Se ha de valorar la realización de distintas pruebas de imagen en el caso de sospecha de complicaciones tromboembólicas (p.ej., angioTC torácico en caso de sospecha de tromboembolismo pulmonar o angioRM/angioTC cerebral en el caso sospecha de accidente cerebrovascular).

Tabla 3. Procedimientos susceptibles de generar aerosoles y estrategias sugeridas para reducir su riesgo si son estrictamente necesarios¹

Procedimiento	Estrategia ^{2,3}
Aspiración de secreciones respiratorias	Limitar a las imprescindibles. Aspiración cerrada si VMI.
Aerosolterapia	Emplear cámara espaciadora y dispositivo MDI.
Toma de muestras respiratorias	Limitar a las imprescindibles.
Lavado broncoalveolar	Evitar si es posible.
Oxigenoterapia de alto flujo	Emplear con las medidas de protección adecuadas ³ . Uso de mascarilla quirúrgica si se tolera. Usar el menor flujo eficaz.
Ventilación no invasiva (VNI)	Emplear con las medidas de protección adecuadas ³ . En caso necesario asegurar el sellado adecuado de la interfase. Uso de VNI con doble tubuladura. Uso preferente de Helmet, interfases buconasales o mascarillas faciales. Si se usa rama simple con fuga intencionada en la tubuladura y filtro de alta eficacia en la salida. La fuga intencionada no debe estar en la mascarilla y se deben usar codos de la interfase sin fuga.
Ventilación manual con mascarilla y bolsa autoinflable	Si se puede, evitar la ventilación con mascarilla y bolsa autoinflable. Si se debe utilizar, se hará con un filtro de alta eficiencia que impida la contaminación vírica, entre la bolsa autoinflable y la mascarilla, sin hiperventilar y evitando fugas. Puede ser útil realizar la reanimación con 2 reanimadores para disminuir la fuga.
Intubación	Se utilizarán tubos endotraqueales con balón para evitar las fugas, con presión balón < 25 cm H ₂ O. Si es necesario se pre-oxigenará con mascarilla reservorio de O ₂ en vez de ventilación con bolsa autoinflable y se realizará con una secuencia rápida de intubación y por personal experto para minimizar el tiempo y el número de intentos del procedimiento de intubación. Puede ser más seguro el uso de videolaringoscopia si existe experiencia en su uso.

Ventilación mecánica (VM)	<p>Se pondrán los filtros de alta eficiencia que impidan la contaminación vírica tanto en el asa inspiratoria como en la espiratoria. Si se produce una desconexión se debe clampar el tubo endotraqueal.</p> <p>Se usará el sistema de aspiración cerrada de secreciones. Uso de intercambiador de calor y humedad con filtro de alta eficacia que impida la contaminación vírica, en vez de humidificación activa.</p> <p>Evitar desconexiones.</p>
Resucitación cardiopulmonar	<p>EPI completo previo a iniciar la RCP. Intubación precoz por personal experto, parar las compresiones durante la intubación y conexión precoz al respirador.</p>

(1) La influencia de estos procedimientos o estrategias sobre la transmisión de la infección no está suficientemente demostrada, pero son razonables y se han recomendado en infecciones con un mecanismo de transmisión similar.

(2) Evitar si es posible.

(3) En casos necesarios, se puede valorar su uso en habitaciones con presión negativa, asegurando el uso de EPI completo con mascarilla FFP3 por parte del personal asistencial.

4.7. Seguimiento y monitorización de la respuesta clínica

En nuestros conocimientos actuales el seguimiento y la monitorización evolutiva del niño con infección grave no difiere del que se realiza conforme a la práctica clínica habitual en otros procesos con neumonía grave, insuficiencia respiratoria aguda, SDRA, sepsis o fallo multiorgánico. Se realizará un seguimiento evolutivo clínico, analítico y de imagen conforme a la práctica clínica recomendada en estos procesos.

4.8. Criterios de alta hospitalaria

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

- Sin fiebre $\geq 24-36$ horas.
- Sin necesidad de oxígeno $\geq 12-24$ horas (SatO₂ $\geq 90-92\%$ a aire ambiente y sin signos de dificultad respiratoria).
- Mejoría de las pruebas de imagen (Rx tórax o ecografía torácica) en el caso de haber precisado control radiológico. Se puede considerar no repetir si no ha empeorado durante el ingreso o si es normal al ingreso.
- Mejoría analítica. Considerar monitorizar en caso de linfopenia, elevación significativa de reactantes de fase aguda, dímero D, o IL-6, lo que podría sugerir un

empeoramiento. Se puede considerar no repetir si es normal al ingreso y/o existe una clara mejoría clínica durante el ingreso.

- Ingesta oral adecuada.
- Posibilidad de atención médica urgente en el caso de empeoramiento.
- Capaz de completar el tratamiento en casa, si es necesario.

En cualquier caso, es necesario individualizar, dado que deben ser tenidos en cuenta otros factores. En todos los pacientes es esencial asegurar el seguimiento: vigilancia adecuada en el hogar por parte de los padres/cuidadores y facilidad de acceso a las instalaciones de salud. En caso de posibles contactos de alto riesgo en el hogar (por ejemplo, ancianos o convivientes inmunodeprimidos), se debe recomendar el aislamiento siguiendo las medidas higiénicas, y se puede considerar un aislamiento alternativo en otros centros de atención dependiendo de las posibilidades locales, como en hoteles.

Los cuidadores de estos niños infectados podrían adquirir en algún momento la infección y posiblemente transmitirán el virus a otros al igual que los propios niños. Para minimizar la exposición y la posible propagación del SARS-CoV-2 en tránsitos a entornos de atención médica, sería aconsejable promover el seguimiento remoto desde el hospital donde ingresó, o por los centros de atención primaria, mediante consultas telefónicas.

En todos los casos, es recomendable entregar a los padres o cuidadores por escrito normas de actuación en el domicilio para el aislamiento.

Los casos que han requerido ingreso hospitalario podrán recibir el alta hospitalaria si su situación clínica lo permite, aunque su PCR siga siendo positiva, pero se deberá mantener aislamiento domiciliario con monitorización de su situación clínica al menos 14 días desde el alta hospitalaria. A partir de estos 14 días, y siempre que hayan transcurrido tres días desde la resolución de la fiebre y el cuadro clínico, se podrá finalizar el aislamiento. En cualquier caso, si antes de transcurridos estos 14 días de aislamiento domiciliario desde el alta hospitalaria se realiza una PCR y se obtiene un resultado negativo, se podrá desaislar al paciente (MSC, 11 agosto 2020).

5. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

- No existe actualmente evidencia procedente de ensayos clínicos controlados para recomendar un tratamiento específico para el SARS-CoV-2 en niños con sospecha o confirmación de COVID-19.
- Los tratamientos con medicamentos en 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.
- Sin embargo, con los conocimientos actuales, se pueden hacer ciertas recomendaciones de tratamiento que se detallan en este documento (Tabla 4).
- En el momento actual, no hay información científica que avale la utilidad de lopinavir/ritonavir, azitromicina ni hidroxycloquinina en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2.

- En el momento actual hay un ensayo clínico aprobado en pediatría (PANCOVID) en nuestro país, que evaluará de manera adaptativa los posibles tratamientos en niños. Por lo que siempre que fuera posible, el uso de fármacos específicos debería realizarse en su contexto.
- Remdesivir ha sido evaluado en pacientes a partir de 12 años (ClinicalTrials.gov: NCT04292730), pero sus resultados en población pediátrica aún no han sido comunicados. Se prevé el inicio de un ensayo en menores de 12 años próximamente (CARAVAN study; ClinicalTrials.gov: NCT04431453). Actualmente, el uso de remdesivir en pacientes menores de 18 años es de forma compasiva.

La indicación y elección del tratamiento antivírico se consensuará, a ser posible, con el equipo de Infectología pediátrica.

Tabla 4. Indicaciones para valorar tratamiento específico

Cuadro clínico	Rx tórax	Tratamiento	Actitud
LEVE: No hipoxemia, no dificultad respiratoria o leve.	No indicada salvo grupos de riesgo.	Sintomático (1)(2).	Alta a domicilio salvo grupos de riesgo (valoración individual).
MODERADO: Hipoxemia y/o dificultad respiratoria moderada.	Normal.	Sintomático (1)(2).	Ingreso sin tratamiento antiviral.
	Cualquier infiltrado.	Sintomático (1)(2). Valorar corticoides si hipoxemia.	Valorar uso de Remdesivir.
GRAVE (UCIP): Hipoxemia grave, dificultad respiratoria grave, mal aspecto, shock, fallo multiorgánico.	Cualquier infiltrado.	Sintomático (1)(2). Valorar corticoides.	Valorar uso de remdesivir. Valorar otros inmunomoduladores (p.ej., tocilizumab, anakinra...)

(1) Antibioterapia empírica si se sospecha sobreinfección bacteriana.

(2) Valorar individualmente el uso de antimicrobianos frente a SARS-CoV-2 distintos de remdesivir o remdesivir fuera de las indicaciones establecidas en este documento en el contexto de ensayos clínicos.

Rx tórax compatible con COVID-19:

- Infiltrados bilaterales con patrón intersticial o en vidrio deslustrado o infiltrados pulmonares bilaterales alveolares compatibles con SDRA.
- Infiltrado unilateral multilobar compatible con infección viral.

Si se realiza **ecografía transtorácica**: patrón B, patrón coalescente, irregularidad pleural. Patrón C: derrame pleural bilateral (mínimo) asociado a derrame pericárdico no significativo.

5.1. Tratamiento antiviral

5.1.1. Lopinavir/ritonavir (Kaletra®)

En el momento actual no está indicado. Dosis disponibles en versiones anteriores de este documento.

5.1.2. Hidroxicloroquina

En el momento actual no está recomendado. Dosis disponibles en versiones anteriores de este documento.

5.1.3. Remdesivir

Actualmente es el único antiviral que ha demostrado un beneficio clínico, aunque discreto. Podría ser una opción terapéutica en pacientes pediátricos con una infección grave o moderada asociada a hipoxemia. Las **dosis** propuestas para la población pediátrica son:

- < 40 Kg de peso: dosis de carga el primer día de 5 mg/kg iv seguido de una dosis de mantenimiento de 2,5 mg/kg iv al día desde el día 2 al día 5.
- ≥ 40 kg de peso: igual que adultos: dosis de carga el primer día de 200 mg/iv seguido de una dosis de mantenimiento de 100 mg/iv al día desde el día 2 al día 5.

La EMA recomienda en la actualidad realizar tratamientos de 5 días, así como su uso precoz en pacientes hospitalizados con hipoxemia. En casos graves, en UCIP, con carga viral persistente, de no objetivarse mejoría clínica, podría valorar prolongarse hasta un total de 10 días.

La principal reacción adversa es la hipotensión infusional. 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.

5.2. Antiinflamatorios

5.2.1. 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 antes de la administración. Siempre que sea posible, debería ser empleado en el contexto de ensayos clínicos.

Se planteará en pacientes graves (preferiblemente en UCIP) 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 progresivo aumento, siendo este uno de los datos más importantes a tener en cuenta). Las dosis empleadas en síndrome de liberación de citoquinas por CAR-T cells son:

- <30 kg: 12 mg/kg/iv (diluir hasta 50 cc con SSF y administrar en 1 hora).
- ≥30 kg: 8 mg/kg/iv (diluir hasta 100 cc con SSF y administrar en 1 hora). Dosis máxima: 800 mg 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.

En el momento actual, se tiende a emplear la dosis de 8 mg/kg/iv, incluso si pesa menos de 30 kg, para evitar posibles reacciones de hipersensibilidad.

Su uso se ha asociado a un incremento en el riesgo de infecciones, incluidas infecciones oportunistas (p.ej., *Aspergillus* spp.), por lo que requiere una vigilancia estrecha.

5.2.2. Corticoides sistémicos

No están recomendados de forma general. En las fases iniciales (primera semana de síntomas), podría favorecer la replicación viral. Sin embargo, un ensayo clínico en adultos ha demostrado una disminución de la mortalidad por todas las causas con el empleo de dosis bajas de dexametasona.

- Se puede valorar en casos de SDRA, shock séptico, encefalitis, síndrome hemofagocítico, fallo respiratorio agudo con necesidad de ventilación mecánica, PIMS o SIM-PedS y cuando exista un broncoespasmo franco con sibilancias (en este caso se realizará manejo habitual de los episodios de broncoespasmo).
- Adicionalmente, se podría valorar su uso en caso de pacientes con hipoxemia que presentan empeoramiento respiratorio progresivo y >5-7 días desde el inicio de los síntomas.
- La dosis empleada en los casos previos es **metilprednisolona intravenosa (1-2 mg/kg/día) durante 3 a 5 días.**
- El papel de la dexametasona en niños y el momento de su administración están por dilucidar. Extrapolando la dosis utilizada en el ensayo RECOVERY, podría utilizarse dexametasona 0,15 mg/kg cada 24 horas (máximo 6 mg/día) hasta un máximo de 10 días. Siempre que sea posible debería ser empleada en el contexto de ensayos clínicos.

5.3. Inmunoglobulinas intravenosas

Se han empleado en casos graves pero su indicación y eficacia debe ser evaluada.

Las **dosis** recomendadas son: 2 g/kg en dosis única, 1 g/kg/día en 2 días, o 400 mg/kg/día, 5 días. Valorar cuidadosamente por el riesgo de sobrecarga de volumen. Estarían especialmente indicadas en el tratamiento del SIM-PedS.

Efectos adversos: relacionados con una alta velocidad inicial de infusión, 5-15% de los casos: fiebre, escalofríos, cefalea, mialgias, náuseas, vómitos. Durante o hasta 1-2 días tras la infusión. Seguir el ritmo de infusión indicado según cada uno de los preparados comercializados.

5.4. Anticoagulación

Hasta la fecha, hay pocos casos pediátricos con COVID-19 que hayan desarrollado complicaciones tromboembólicas, por lo que parece que el riesgo en niños es menor que el observado en adultos. Se podría considerar individualmente la profilaxis con heparina de bajo peso molecular (enoxaparina) en caso de pacientes con factores de riesgo de trombosis (p.ej., enfermedad oncológica activa, antecedentes familiares o personales de eventos tromboembólicos, obesidad...), en pacientes con disfunción severa de ventrículo izquierdo (FE <

30%) o en pacientes graves con imposibilidad de deambulación, especialmente en niños mayores de 12 años y adolescentes. En caso de enfermedad tromboembólica cambiar a dosis de tratamiento, con ajuste de la dosis según los niveles de anti-Xa. En pacientes con profilaxis anticoagulante previa al ingreso, considerar cambiar a dosis de tratamiento anticoagulante.

Dosis de enoxaparina		
Edad	Dosis de tratamiento	Dosis de profilaxis
<2 meses	1,5 mg/kg/dosis c/12h	0,75 mg/kg/dosis c/12h
≥2 meses	1 mg/kg/dosis c/12h	0,5 mg/kg/dosis c/12h o 1 mg/kg/dosis c/24h

6. BIBLIOGRAFÍA

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.

Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(9):653-661. doi:10.1016/S2352-4642(20)30177-2

Moraleda C, Serna-Pascual M, Soriano-Arandes A, et al. Multi-Inflammatory Syndrome in Children related to SARS-CoV-2 in Spain. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa1042. doi:10.1093/cid/ciaa1042

Escosa-García L, Aguilera-Alonso D, Calvo C, Mellado MJ, Baquero-Artigao F. Ten key points about COVID-19 in children: the shadows on the wall. *Pediatr Pulmonol*. 2020;10.1002/ppul.25025. doi:10.1002/ppul.25025

Ministerio de Sanidad. Estrategia de detección precoz, vigilancia y control de COVID-19.

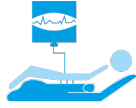
Disponible en:

https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/COVID19_Estrategia_vigilancia_y_control_e_indicadores.pdf

Chiotos K, Hayes M, Kimberlin DW, et al. Multicenter initial guidance on use of antivirals for children with COVID-19/SARS-CoV-2. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020;piaa045. doi:10.1093/jpids/piaa045

Asociación Española de Pediatría (AEP). Consenso nacional sobre diagnóstico, estabilización y tratamiento del Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS). Disponible en: <https://www.aeped.es/noticias/consenso-nacional-sobre-diagnostico-estabilizacion-y-tratamiento-sindrome-inflamatorio>

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. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/infection-control.html>.



National Institutes of Health (NIH). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Treatment Guidelines. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.

Hanson KE, Caliendo AM, Arias CA, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19. Disponible en: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-diagnostics/>.

Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Disponible en: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/#toc-3>

Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2020.

Horby P, Mafham M, Linsell L, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. *medRxiv* 2020.

Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020.

Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020; 395(10236): 1569-78.

Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020.

Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141:e737S.

Loi M, Branchford B, Kim J, Self C, Nuss R. COVID-19 anticoagulation recommendations in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;e28485. doi:10.1002/pbc.28485

Horby P, Lim WS, Emberson J, et al. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report. *medRxiv* 2020: 2020.06.22.20137273.

Fernández-Cruz A, Ruiz-Antorán B, Muñoz-Gómez A, et al. A Retrospective Controlled Cohort Study of the Impact of Glucocorticoid Treatment in SARS-CoV-2 Infection Mortality. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(9):e01168-20. Published 2020 Aug 20. doi:10.1128/AAC.01168-20

Martinez-Sanz J, Muriel A, Ron R, et al. Effects of Tocilizumab on Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19: A Multicenter Cohort Study. *medRxiv* 2020.06.08.20125245; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.08.20125245>