

Infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) en Pediatría

SARS-CoV-2 (COVID-19) infection in pediatrics

Raymundo Rodríguez Herrera,* Mauricio Rivera Díaz,† Alfonso Huante Anaya§

* Médico Pediatra adscrito al Departamento de Medicina Interna. Instituto Nacional de Pediatría, CDMX.

† Médico Familiar adscrito al Servicio de Urgencias. Hospital Pediátrico de Iztacalco, CDMX.

§ Nefrólogo Pediatra adscrito al Servicio de Nefrología del Instituto Nacional de Pediatría, CDMX.

RESUMEN

La infección por coronavirus es una emergencia global. En los últimos meses, ha ocurrido un rápido aumento en el número de casos y muertes por esta causa, sobre todo en las personas mayores y las que padecen hipertensión, diabetes, obesidad y otras enfermedades de curso crónico. En niños y adolescentes, la gravedad de los síntomas es menor y la mortalidad es realmente baja, pero aquéllos con algún estado de inmunosupresión, desnutrición, comorbilidades médicas y la falta de higiene tienen un mayor riesgo de contraer la infección. La reducción de estos factores de riesgo y adoptar las medidas de prevención apropiadas serán útiles para limitar su propagación, ya que hasta la fecha no existe un tratamiento efectivo o inmunización específica para tratar este grave problema. Esta revisión destaca los problemas y desafíos de la infección por SARS-CoV-2 en niños y adolescentes.

Palabras clave: Infección por coronavirus, niños, adolescentes, prevención.

ABSTRACT

The infection due to coronavirus is a global emergency. During the last months, the fastest increase in the number of cases and deaths by this cause has occurred, especially in older people and those who suffer from hypertension, diabetes, obesity, and other chronic diseases, the severity of the symptoms in children and adolescents is less and the mortality is really low, but those immersed in a state of immunosuppression, undernourishment, medical comorbidities, and the lack of hygiene have a bigger risk of developing the infection. The reduction of these risk factors and adopting the proper preventive measures will be helpful in order to limit the spread since today there is no effective treatment or specific immunization for treating this serious problem. This revision stands out the problems and challenges of the infection caused by SARS-CoV-2 in children and adolescents.

Keywords: Infection due to coronavirus, children, adolescents, prevention.

INTRODUCCIÓN

Los coronavirus (CoV) pertenecen a una gran familia de virus que son comunes en los seres humanos y pueden causar varias enfermedades en diferentes animales (camellos, vacas, gatos, perros, aves, cerdos, roedores y murciélagos). Los virus de esta familia se clasifican en cuatro géneros: alfa, beta, gamma y delta, los que infectan a los humanos son los alfa coronavirus y beta coronavirus. Existen siete cepas diferentes que provocan infección en humanos, cuatro de las cuales (229E, NL63

y OC43, HKU1) causan síntomas de resfriado común¹ y las restantes provocan síndrome respiratorio agudo, a saber: el MERS-CoV causa el síndrome respiratorio del medio oriente, o MERS, el SARS-CoV, causa el síndrome respiratorio agudo severo, o SARS y el SARS-CoV-2 es la nueva cepa de CoV que causa la enfermedad por coronavirus 2019, o COVID-19.

Esta es una enfermedad producida por un nuevo coronavirus que no había sido detectado en humanos, hasta que en diciembre de 2019 se identificó un brote de neumonías por este germe en Wuhan provincia de Hubei, China, una ciudad con 11 millones de habitantes.



Financiamiento: Ninguno.

Conflictos de intereses: Ninguno.

Citar como: Rodríguez HR, Rivera DM, Huante AA. Infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) en Pediatría. Rev Latin Infect Pediatr. 2020; 33 (4): 191-203. <https://dx.doi.org/10.35366/96848>



La Organización Mundial de la Salud (OMS) nombró a esta nueva enfermedad como (2019-nCoV), y luego renombrado como coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2),² el cual es un virus de ARN envuelto, del género beta coronavirus, cuyo genoma tiene un vínculo estrecho con el coronavirus del murciélagos. Desafortunadamente, no hay medicamentos aprobados para el COVID-19, por lo que se han iniciado diversos ensayos clínicos y colaboraciones médicas en todo el mundo que incluyen más de 20 medicamentos, algunos de ellos con efecto antiviral (remdesivir, hidroxicloroquina, cloroquina, favipiravir, umifenovir, lopinavir, ritonavir, arbidol y oseltamivir), y medicamentos de soporte (ácido ascórbico, azitromicina, esteroides, óxido nítrico y antagonistas de IL-6) entre otros, así como tratamientos con inmunoglobulina humana, interferón y medicinas tradicionales chinas,³⁻⁵ todas con el propósito de disminuir la morbilidad y mortalidad de esta devastadora entidad infecciosa que afecta a toda la población mundial.

INFECCIÓN POR CORONAVIRUS EN NIÑOS

De acuerdo a la Academia Americana de Pediatría, al 9 de Julio del 2020 la tasa de mortalidad por COVID-19 en niños oscila en todos los estados de la Unión Americana del 0 al 0.2% del total de casos de defunción.⁶ Según la OMS, la mortalidad por infección por coronavirus en USA es de 3.5% en donde los mayores de 65 años son los más afectados.

Aunque los niños y adolescentes tienen una tasa de mortalidad más baja, se consideran como potenciales agentes de transmisión debido al grado de movilidad que tienen estos grupos de edad, por lo que la probabilidad de contraer infección y transmitir a otros (particularmente la población de ancianos de alto riesgo) es alta. Los niños infectados con coronavirus a menudo presentan fiebre, tos y dificultad para respirar. Yang y colaboradores informan que muchos niños también padecen vómitos, dolor abdominal y diarrea, además de los síntomas antes mencionados, por lo que el diagnóstico es un verdadero reto debido a que los niños con infección grave por coronavirus a menudo se parecen a la neumonía viral, pero la gran mayoría tienen síntomas leves.⁷ Asimismo, los recién nacidos de madres infectadas tienen un mayor riesgo de contraer la enfermedad, por lo que es obligado el

seguimiento de las mujeres embarazadas hasta el final del embarazo. Por todo lo anterior se reconoce que los niños a menudo tienen síntomas más leves y una evolución más benigna que los adultos y los ancianos.^{8,9} En un reporte de la Academia Americana de Pediatría se pone de manifiesto que los niños presentan síntomas relacionados a una infección del tracto respiratorio superior que del inferior, lo que aumenta su capacidad de transmitir la infección.¹⁰ Kam y su equipo publicaron que un bebé aparentemente sano tenía una carga viral muy importante, lo que indica que los niños pueden transmitir la infección sin manifestar la enfermedad.¹¹

FACTORES DE RIESGO ESPECÍFICOS PARA NIÑOS Y ADOLESCENTES

Paciente inmunocomprometido

1. Niños y adolescentes con pobre función inmune o que utilizan medicamentos inmunosupresores.
2. Recién nacidos prematuros o con bajo peso al nacer.

Desnutrición

Los niños con desnutrición proteico-energética (Marasmos y Kwashiorkor) o la deficiencia específica de vitaminas y micronutrientes están en riesgo de contraer infecciones debido a su deficiente inmunidad corporal.

Comorbilidades médicas

Los niños y adolescentes con enfermedades cardíacas (principalmente cardiopatías congénitas) y enfermedades respiratorias (asma bronquial, bronquiectasias) aumentan el riesgo de infección por coronavirus, ya que este virus infecta principalmente el sistema respiratorio. Los pacientes con trastornos hematológicos como la anemia, la leucemia, etcétera, también tienen un sistema inmunitario comprometido, por lo que son vulnerables a la infección por coronavirus.

Mala higiene

Los niños pequeños a menudo dependen de cuidados para la higiene personal. La incapacidad de los padres de comprender su importancia los hace vulnerables a adquirir infecciones.

Falta de sensibilización

Los niños pequeños no son conscientes del concepto de pandemia, su gravedad y la importancia de todas las medidas preventivas recomendadas. Lamentablemente, las actividades dirigidas a la sensibilización por varias agencias gubernamentales y no gubernamentales se dirigen principalmente a jóvenes y adultos y muchos padres rara vez discuten o explican el tema de infección por coronavirus con sus hijos.

Problemas específicos de la edad

Los niños suelen ser juguetones. Hablan en voz alta y se expresan sin restricciones. La evidencia sugiere que hablar en voz alta y gritar puede causar la propagación de la infección a través de gotitas. Del mismo modo, aumenta el riesgo de transmisión tocar con las manos la cara, la nariz y la boca, situación que es común durante el juego entre los niños. Además, los niños a menudo pasan una parte importante de su tiempo fuera de casa (en la escuela y actividades de juego) lo que incrementa el riesgo de entrar en contacto con enfermos por coronavirus.¹²

Aun cuando se reconoce que la infección por SARS-CoV-2 afecta a todas las personas, independientemente del sexo, edad, raza y estrato socioeconómico, resulta interesante observar que en edades pediátricas la afección es menor y el pronóstico es mucho mejor que en los adultos. En una revisión sistemática se mostró que los niños hasta ahora han representado el 1-5% del total de los casos diagnosticados con COVID-19, y las muertes por neumonía severa han sido extremadamente raras.¹³ Al respecto y bajo la experiencia del brote en China, se ha postulado que los niños fueron menos vulnerables a la infección por COVID-19 porque al inicio del brote los menores se encontraban de vacaciones y cuidados en casa, y por este hecho tuvieron menos oportunidad de exponerse al virus con pacientes enfermos a diferencia de los adultos. Otra explicación se encuentra en la enzima convertidora de angiotensina II (ECA2) que tiene alguna homología de aminoácidos con el SARS-CoV-2 por lo cual puede usar ECA2 como receptor. Por lo anterior, se especula que los niños son menos sensibles a SARS-CoV-2 porque la madurez y la capacidad de unión de ECA2 en niños pueden ser menores que en adultos. Además, otro factor protector para los niños es que en invierno a menudo experimentan infeccio-

nes respiratorias (p. ej. virus sincitial respiratorio) y pueden tener niveles más altos de anticuerpos contra virus que los adultos. Por último, se propone en esta publicación que el sistema inmune de los niños todavía está en desarrollo y pueden responder a los patógenos de manera diferente al sistema inmune de los adultos.^{14,15}

Por lo anteriormente expuesto, se conoce que la transmisión de la enfermedad ocurre de persona a persona a través de gotitas diseminadas al toser o estornudar de un individuo infectado en donde la unión del virus SARS-CoV-2 con un receptor de las células huésped es el primer paso de la infección. Por lo tanto, es muy probable que la unión de las espigas del SARS-CoV-2 y el receptor celular de la ECA2 de las células epiteliales del pulmón sean los desencadenantes de esta enfermedad.¹⁶

Basado en investigaciones epidemiológicas actuales, el periodo de incubación del COVID-19 oscila entre uno a 14 días con un promedio de tres a siete días. La recuperación se ha producido en todos los casos entre uno a dos semanas. La fiebre, la fatiga, la cefalea y la tos seca se consideran los principales síntomas clínicos, pero síntomas como congestión nasal, secreción nasal, pérdida del olfato y del gusto, odinofagia, mialgia y diarrea son relativamente menos comunes. La infección por SARS-CoV-2 ocurre como una enfermedad leve, moderada o grave incluyendo neumonía severa, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), sepsis y shock séptico.¹²

Los casos leves sólo manifiestan fiebre, tos seca escasa y fatiga ligera sin datos de compromiso respiratorio, hasta la fecha los casos pediátricos son pocos y con manifestaciones clínicas más leves, especialmente en lactantes, por lo cual la mayoría tienen un pronóstico favorable. Sin embargo, el *Centers for Diseases Control and Prevention* (CDC de los Estados Unidos de América), reporta que una buena parte de los niños identificados con SARS-CoV-2 no siempre tienen fiebre ni tos, por lo cual se consideran como un factor de transmisión importante en las comunidades.¹⁷

En casos severos ocurren disnea, hipoxemia o ambas, generalmente después de una semana del inicio de la enfermedad y puede progresar rápidamente a SDRA, shock séptico, acidosis metabólica difícil de corregir, hemorragias diversas por disfunción de la coagulación y falla orgánica múltiple. Estos pacientes pueden tener fiebre moderada a baja, o estar afebriles.¹²

Ante la sospecha del cuadro clínico, el estándar de laboratorio para hacer el diagnóstico etiológico

es la detección específica del ARN del SARS-CoV-2 mediante el método cuantitativo de fluorescencia de PCR (reacción en cadena de la polimerasa), obtenido en una muestra de la mucosa nasal o faringe u otro muestreo del tracto respiratorio con las técnicas recomendadas.

Existen otras pruebas de laboratorio que permiten evaluar la evolución del estado clínico y pronóstico del paciente con infección por SARS-CoV-2, que incluyen gasometría para determinar la oxigenación de pacientes moderadamente enfermos y graves, biometría hemática, función hepática y renal, enzimas miocárdicas, mioglobina, velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), lactato, dímero D, tiempos de coagulación, examen general de orina y factores inflamatorios (interleucina (IL) -6, IL-10, TNF- α). En la etapa inicial, el número total de leucocitos en sangre periférica es normal o disminuido y frecuentemente con linfopenia. En algunos pacientes aumentan la enzima hepática (transaminasa), la creatina quinasa (CK) y la mioglobina. Por otra parte, la proteína C reactiva y la IL-6 aumentaron, y PCT (procalcitonina) fue normal en la mayoría de los pacientes. Característicamente el aumento del dímero D se produjo en casos graves.^{18,19}

En la etapa inicial de la infección por SARS-CoV-2 la radiografía de tórax puede ser normal o tener infiltrados periféricos intersticiales, posteriormente, las imágenes progresan desarrollando opacidades bilaterales en vidrio esmerilado y en casos severos consolidaciones pulmonares múltiples. Es infrecuente encontrar derrame pleural. La tomografía computada de tórax correlacionada con los resultados positivos de PCR para COVID-19 tienen una sensibilidad del 97%, lo cual asegura el diagnóstico.^{20,21}

PROPUESTAS TERAPÉUTICAS

Hasta la fecha no existe un tratamiento farmacológico claramente útil para COVID-19.¹ Diversos fármacos se han utilizado de manera experimental, solos o combinados: cloroquina, hidroxicloroquina, lopinavir, ritonavir, arbidol, remdesivir, favipiravir, oseltamivir, talidomida, tocilizumab, bevacizumab, azitromicina, interferones y plasma de convalecientes y otros más. Sin embargo, ninguno ha sido autorizado y recomendado como medicación estándar para los enfermos con COVID-19.²²

Una de las terapias antivirales más prometedoras es la combinación de **lopinavir-ritonavir**, que es un

inhibidor de la proteasa del VIH y que ha demostrado su eficacia *in vitro* y en modelos animales frente a los virus SARS-CoV y MERS-CoV, sin que se haya demostrado un claro beneficio clínico comparado con los cuidados estándar en pacientes con neumonía grave.²³ Uno de los proyectos en marcha más ambiciosos es el ensayo SOLIDARITY, auspiciado por la Organización Mundial de la Salud con la participación de 35 países y más de 400 hospitales, en donde se compararán cinco posibles estrategias de tratamiento de la COVID-19: LPV/r, remdesivir, LPV/r + interferón β , cloroquina/hidroxicloroquina y cuidados estándar. La variable principal será la mortalidad por todas las causas, estratificada según la gravedad de la enfermedad en el momento de la aleatorización.²⁴

El **remdesivir** es un análogo de nucleósidos con una amplia actividad antiviral y un tratamiento eficaz de las infecciones letales por el virus del Ébola y Nipah en primates no humanos. Como inhibidor de la ARN polimerasa dependiente de ARN, inhibe la replicación de múltiples coronavirus en las células epiteliales respiratorias. En modelos de experimentación animal frente al coronavirus causante del MERS ha mostrado mejores resultados que el tratamiento con lopinavir/ritonavir más interferón β 1b.^{25,26}

La **cloroquina/hidroxicloroquina**, es otra propuesta terapéutica para combatir la COVID-19. Son medicamentos antimarialarios, con efecto antiviral e inmunomodulador, especialmente la hidroxicloroquina. Ambas limitan la replicación del SARS-CoV-2 *in vitro* e interfieren en la glucosilación del receptor celular ECA-2, lo que impide la fijación del SARS-CoV-2 a las células objetivo.²⁷ Sin embargo, debido a los pobres resultados con ambos fármacos en diversos ensayos, así como sus potenciales efectos tóxicos, la OMS no recomienda su uso en pacientes hospitalizados con COVID-19.²⁸

Los **macrólidos**, eritromicina, claritromicina y azitromicina además de sus propiedades antibacterianas, los dos primeros son eficaces en el tratamiento de los rinovirus y la influenza, siendo la azitromicina la que ha mostrado una mayor actividad antiviral contra los virus descritos, así como para el sincitial respiratorio, el Ébola y el Zika, siendo capaz de inhibir el ingreso de los virus a las células huésped, pero además inactivando la endocitosis de los virus replicados una vez que salen de las células infectadas. En un ensayo prometedor, enfermos con COVID-19 recibieron tratamiento combinado de azitromicina con hidroxicloroquina, demostrando que ambos medicamentos son

más eficaces que administrados en forma individual, lo que representa una buena posibilidad de curación para los enfermos con COVID-19.²⁹

Uno de los escenarios más temibles de la enfermedad por COVID-19 es la tormenta de citoquinas que ocurre en pacientes graves y críticamente enfermos. Al respecto, los anticuerpos monoclonales como el **tocilizumab** se han sugerido como una alternativa terapéutica. En el COVID-19 las células T y los monocitos producen una gran cantidad de interleucina 6 (IL-6), por lo tanto, el anticuerpo monoclonal que se dirige a las vías de IL-6 puede frenar la tormenta inflamatoria, reduciendo los valores de IL-6 y mejorando la función respiratoria.^{30,31} En un estudio de 15 pacientes las dosis repetidas de tocilizumab tuvieron un mejor efecto que dosis individuales reduciendo los niveles de IL 6 y PCR. Sin embargo, se requieren más estudios, con un mayor número de pacientes y distinta severidad de la enfermedad para determinar su eficacia.³²

Hasta aquí hemos descrito algunos de los tratamientos recientemente utilizados para COVID-19, desafortunadamente, no se dispone de evidencias contundentes de su utilidad. Otros autores han propuesto algunos medicamentos de uso cotidiano, seguros, debidamente autorizados para otras patologías y que se les atribuyen alguna actividad antiviral y algunos otros como los micronutrientes que mejoran la respuesta inmune.

Uno de estos fármacos es la **bromhexina**, ampliamente utilizada por su efecto mucolítico en algunos padecimientos respiratorios. Es un inhibidor de la serina proteasa de la célula huésped que es responsable de la activación de la glucoproteína S del SARS-CoV y MERS-CoV para que el virus penetre y se replique.^{33,34} Por lo tanto, la bromhexina inhibe la replicación de numerosos virus patógenos y es de utilidad en la infección por virus de la influenza al disminuir la propagación viral; esto ha puesto en marcha un estudio que evaluará la seguridad y eficacia de la bromhexina en el tratamiento de pacientes con COVID-19.³⁵⁻³⁷

Con el envejecimiento, los riesgos y la gravedad de las infecciones varían de acuerdo con la competencia inmune. Existe una relación bidireccional entre nutrición, infección e inmunidad. Una nutrición deficiente puede comprometer la función inmune y aumentar el riesgo de infección. Varios micronutrientes son esenciales para la inmunocompetencia, particularmente vitaminas A, C, D, E, B2, B6, B12, ácido fólico, hierro, selenio y zinc.

Las deficiencias de éstos son un problema de salud pública mundial, por lo que para proteger a individuos sanos y aquellos enfermos, se han utilizado suplementos de estos micronutrientes solos o en diferentes combinaciones.³⁸ Se ha demostrado que el **zinc** inhibe eficientemente la replicación de varios virus ARN, incluidos el de la gripe y el poliovirus; este efecto se ha atribuido a la interferencia con el procesamiento de poliproteínas virales, misma que se ha observado en cultivos celulares inhibiendo la replicación del SARS-CoV-2 y el virus de la arteritis equina (EAV).

Se demostró que las nanopartículas de zinc tienen efectos inhibitorios sobre el H1N1 y se sugiere que con la vitamina C tiene un papel en la prevención de la neumonía.^{39,40}

El **selenio** (Se) es un micronutriente esencial con propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antivirales.⁴¹ Las funciones fisiológicas del selenio se llevan a cabo mediante selenoproteínas, en las cuales se incorpora específicamente como el aminoácido selenocisteína, elemento clave en la reproducción humana y se conoce que reduce el riesgo de la enfermedad tiroidea autoinmune. Por otra parte, la deficiencia de selenio se ha asociado a un mayor riesgo de mortalidad, una función inmune deficiente y al deterioro cognitivo.⁴² Como antiviral se le confiere un papel protector en sujetos con VIH, la gripe, hepatitis C, poliovirus y en algunas bacterias como *M. tuberculosis* y *H. pylori*, promoviendo la diferenciación de los linfocitos T, CD4 positivos vírgenes hacia las células T helper, apoyando así la respuesta inmune celular aguda.⁴³

Con el advenimiento de la pandemia por COVID-19, la **vitamina C** ha adquirido una nueva importancia, resaltando sus propiedades antioxidantes y mejorando la respuesta inmune. Se reconoce que durante la infección, los niveles de la vitamina C pueden agotarse, lo cual se relaciona con agravamiento de la enfermedad y el aumento de la mortalidad. En un ensayo clínico efectuado en Estados Unidos la administración masiva de la vitamina C, hasta 15 gramos durante cuatro días en pacientes críticos se demostró que puede reducir el número de desenlaces fatales.⁴⁴

En este contexto, la suplementación con **vitamina D** reduce la replicación viral y las concentraciones de las citocinas proinflamatorias y aumenta las citocinas antiinflamatorias. Varios estudios observacionales y ensayos clínicos informaron que la vitamina D redujo el riesgo de influenza. La evidencia que

respalda el papel de la vitamina D en la reducción del riesgo de COVID-19 incluye que el brote ocurrió en invierno, un momento en que las concentraciones de 25-hidroxivitamina D (25 (OH) D) son más bajas. La deficiencia de vitamina D contribuye al síndrome de dificultad respiratoria aguda, y que las tasas de letalidad aumentan con la edad y con la comorbilidad de enfermedades crónicas, asociadas con una menor concentración de 25 (OH) D. Para reducir el riesgo de infección por influenza y/o COVID-19 se recomienda tomar 10,000 UI de vitamina D durante algunas semanas para aumentar rápidamente sus concentraciones.⁴⁵

Existe evidencia de que en ancianos Italianos afectados por COVID-19, tuvieron niveles bajos de vitamina D lo que refuerza su papel inmunomodulador. En un modelo de ratón de neumonía intersticial inducida por bleomicina como en líneas celulares humanas, se ha demostrado que la vitamina D se activa localmente en el tejido pulmonar y tiene un efecto preventivo sobre la neumonitis intersticial experimental. Aunque es más probable que cualquier efecto protector de la vitamina D contra COVID-19 esté relacionado con la supresión de la respuesta de las citocinas y por lo tanto la reducción de la gravedad de la infección.⁴⁶

Además de las propuestas anteriores, surge en la literatura la **melatonina**. Esta hormona es una conocida molécula antiinflamatoria y antioxidante y se propone ser útil en pacientes de cuidados críticos al reducir la permeabilidad de los vasos, la ansiedad y mejorar la calidad del sueño con un alto perfil de seguridad.⁴⁷ Existen numerosos informes científicos sobre el potencial terapéutico de la melatonina en el tratamiento del asma, enfermedades respiratorias por infecciones, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cáncer de pulmón, enfermedades de la cavidad pleural, así como enfermedad vascular pulmonar.⁴⁸

Los esfuerzos por encontrar medicamentos que curen el COVID-19 son múltiples y en la literatura se informa el uso de **tetraciclinas** como agentes efectivos en su tratamiento. La doxiciclina y minociclina son antibióticos altamente lipofílicos que se sabe quelan compuestos de zinc en metaloproteínasas (MMP). También se conoce que los coronavirus dependen en gran medida de las MMP del huésped para su supervivencia, la infiltración celular, la adhesión a las células y la replicación, muchos de los cuales tienen al zinc como parte de su complejo. Es posible que las propiedades quelantes de zinc de las tetraciclinas puedan ayudar a inhibir la infección

por COVID-19 en humanos, limitando su capacidad de replicarse dentro del huésped. En modelos celulares, la **doxiciclina** inhibió significativamente la serina proteasa propia del virus, disminuyó la replicación viral, limitó la replicación posterior a la infección y redujo la capacidad de los virus para ingresar a las células cultivadas. Por otra parte, se propone que las tetraciclinas pueden tratar la infección por COVID-19 a través de sus conocidas capacidades antiinflamatorias, incluida la regulación negativa del factor nuclear NF-KB, que se libera en situaciones de estrés oxidativo, estrés genotóxico y daño en el DNA en los procesos inflamatorios y el cáncer. Por otra parte, produce disminución en los niveles de citocinas inflamatorias como FNT- α , IL-1 β e IL-6, independientemente de su mecanismo antibiótico.⁴⁹

Con el análisis de la presentación clínica y los diversos enfoques terapéuticos, en los párrafos anteriores hemos podido constatar que los enfermos por COVID-19 comparten las siguientes características:⁵⁰

- a) Todos cursan con una respuesta inflamatoria exagerada y algunos desarrollan la denominada tormenta de citoquinas, con parámetros inflamatorios extremadamente altos que incluyen la proteína C reactiva, dímero D y las citocinas proinflamatorias (IL-6, TNF- α , IL-8).
- b) Un nivel bajo de linfocitos, especialmente células asesinas naturales (NK) en sangre periférica, la mayoría de las células inmunes infiltradas en la lesión pulmonar son monocitos y macrófagos.
- c) Un fenómeno semejante a la vasculitis, hipercoagulabilidad y daño a múltiples órganos.

Por lo anterior, los mecanismos fisiopatológicos subyacentes muestran que el SARS-CoV-2 infecta las células epiteliales de las vías respiratorias humanas y las células THP-1 (una línea celular de monocitos), derivadas de monocitos de sangre periférica humana, macrófagos y células dendríticas, lo que induce una baja producción de factores antivirales tales como los interferones (IFN) y altos niveles de citocinas proinflamatorias (interleucina (IL) -1 β , IL-6, factor de necrosis tumoral (TNF) y quimiocinas ,CCL-2, CCL-3 y CCL-5); de este modo, se reconoce que la producción de IFN-I o IFN- α/β es la respuesta de defensa inmune natural clave contra infecciones virales, e IFN-I es la molécula clave que juega un papel antiviral en las primeras etapas de la infección viral.

Esta liberación retrasada de IFN en las primeras etapas dificulta la respuesta antiviral del huésped, por lo que después, el rápido aumento de las citocinas y las quimiocinas atraen muchas células inflamatorias, como los neutrófilos y monocitos, lo que resulta en una infiltración excesiva de las células inflamatorias y una rápida replicación viral. En consecuencia, se induce la apoptosis de las células epiteliales y endoteliales pulmonares y por lo tanto la lesión pulmonar.^{50,51}

Tras el daño endotelial de los alveolos, se desencadenan una serie de eventos que se relacionan a la formación de trombos y microtrombos a nivel venoso y arterial. Múltiples mecanismos están involucrados, como la elevación de factor de Von Willebrand y la activación del factor tisular con la liberación de trombina, y en consecuencia, la activación de plaquetas para la conversión del fibrinógeno en fibrina y con ello la formación de trombos y el consumo de los factores de coagulación. Además, la activación del complemento vía las plaquetas son mediadores clave en la inflamación, que favorecen la activación del complemento y la interacción entre macrófagos, monocitos, células endoteliales y linfocitos que juegan un papel crítico en el efecto procoagulante de las infecciones virales.

Por lo tanto, clínicamente y de acuerdo al grado de severidad de la enfermedad por COVID-19, el aumento de los niveles de productos de degradación del dímero D y la fibrina, y el tiempo prolongado de protrombina se han asociado con un mal pronóstico en pacientes afectados por el SARS-CoV-2.⁵² Este daño pulmonar ocurrió en la autopsia de 38 pacientes fallecidos en Italia, en donde el principal hallazgo relevante fue la presencia de plaquetas y fibrina con la formación de trombos en pequeños vasos arteriales, esta importante observación encaja en el contexto clínico de la coagulopatía por consumo que domina en estos pacientes y que sugiere ser uno de los principales objetivos del tratamiento.⁵³

Con base en esta explicación fisiopatológica, los pilares del tratamiento para la enfermedad grave y crítica por COVID-19 **son los glucocorticoides y anticoagulantes**. De acuerdo a la literatura, el uso de los glucocorticoides continúa siendo controversial. De hecho, en los reportes iniciales del brote en china éstos no se recomendaron debido a que podría favorecer la infección viral, retrasar la eliminación del virus y favorecer la sobreinfección bacteriana, pero que podrían ser útiles a dosis bajas

en caso de identificarse una respuesta inflamatoria severa.⁵⁴ Pese a estos reportes y con base en los conocimientos actuales antes descritos, algunas guías de diagnóstico y tratamiento de pacientes con COVID-19, recomiendan el uso de algunos glucocorticoides como la metilprednisolona e incluyen la anticoagulación temprana con enoxaparina.⁵⁵

En el marco de la evidencia científica disponible y ante los resultados terapéuticos incipientes con los antivirales, así como de carecer de una vacuna para afrontar la pandemia del COVID-19, nuestra propuesta para disminuir los efectos de esta infección viral son:

1. Mejorar la respuesta inmune de los pacientes pediátricos sanos.
2. En los que enfermen de COVID-19 con sintomatología leve a moderada prescribir medicamentos de uso cotidiano, con efectividad terapéutica probada en otros padecimientos y con altas probabilidades de ser de utilidad contra el SARS-CoV-2.

Al respecto, la *Eastern Virginia Medical School* tiene un protocolo de manejo de pacientes desde la prevención hasta el manejo del paciente en estado crítico, retardando en la medida de lo posible el uso de ventiladores en los pacientes gravemente enfermos, aparentemente con buenos resultados.⁵⁶ La propuesta de tratamiento es la siguiente:

Profilaxis

- Vitamina C 500 mg/día y quercentina 250-500 mg/día.
- Zinc 75-100 mg/día (acetato, gluconato o picolínamido). Se prefieren las pastillas de zinc. Después de 1-2 meses, reduzca la dosis a 30-50 mg/día.
- Melatonina (liberación lenta): comience con 0.3 mg y aumente según lo tolerado a 1-2 mg por la noche.
- Vitamina D 1,000-4,000 u/día (dosis óptima desconocida).

Pacientes con síntomas leves tratados en casa

- Vitamina C 500 mg/día y Quercetina 250-500 mg/día.
- Zinc 75-100 mg/día.
- Melatonina 6-12 mg por la noche (se desconoce la dosis óptima).

- Vitamina D 1,000-4,000 u/día.
- Opcional: hidroxicloroquina 400 mg/día, seguido de 200 mg/día durante cuatro días.

Pacientes con síntomas leves hospitalizados

- Vitamina C 500 mg/día y Quercetina 250-500 mg/día.
- Zinc 75-100 mg/día.
- Melatonina 6-12 mg por la noche (se desconoce la dosis óptima).
- Vitamina D 1,000-4,000 u/día.
- Metilprednisolona 40 mg diarios.
- Enoxaparina 40-60 mg diarios.
- Opcional: hidroxicloroquina 400 mg/día, seguido de 200 mg/día durante cuatro días.
- O₂, 2 L/min si es necesario (máx. 4 L/min).
- Evite la nebulización.
- Evite la ventilación invasiva.
- Referir a la UCI al aumentar los signos/síntomas respiratorios.

Tratamiento esencial (amortiguación de la tormenta)

1. Dosis de carga de 80 mg de metilprednisolona, luego 40 mg cada 12 horas por al menos siete días y hasta ser transferido fuera de la UCI. Enfoque alternativo: hidrocortisona 50 mg cada seis horas.
2. Ácido ascórbico (vitamina C) 3 g IV cada seis horas por al menos siete días y/o hasta que se transfiera fuera de la UCI. Tenga cuidado con las pruebas de glucosa.
3. Anticoagulación completa: a menos que esté contraindicado, sugerimos anticoagulación **completa** (al ingreso al UCI) con enoxaparina, es decir, 1 mg/kg s/c cada 12 horas (ajuste de dosis con Cr Cl < 30 mL/min). La heparina es sugerida con CrCl < 15 mL/min. En la transferencia al piso, considere reducir enoxaparina a 40-60 mg/día.
 Nota: la terminación temprana del ácido ascórbico y los corticosteroides probablemente dará como resultado un efecto de rebote.

Componentes de tratamiento adicionales (el mes completo)

1. Melatonina 6-12 mg por la noche (se desconoce la dosis óptima).

2. Magnesio: 2 g dosis de carga. Mantenga Mg entre 2.0 y 2.4 mmol/l. Prevenir la hipomagnesemia (que aumenta la tormenta de citoquinas y prolonga Qtc).
3. Opcional: azitromicina 500 mg/día uno y luego 250 mg durante cuatro días (tiene propiedades inmunomoduladoras incluyendo la regulación negativa de IL-6).
4. Opcional: atorvastatina 40-80 mg/día. De beneficio teórico pero no comprobado. Las estatinas han demostrado reducir la mortalidad. Tienen efectos pleiotrópicos antiinflamatorios, inmunomoduladores, antibacterianos y antivirales.
5. Antibióticos de amplio espectro si se sospecha neumonía bacteriana. La coinfección con otros virus parece ser poco común; sin embargo, un panel viral respiratorio completo puede ser útil.
6. Mantenga **euvolemia** (éste no es un edema pulmonar no cardiogénico). Deben evitarse los diuréticos a menos que el paciente tenga sobre-carga de volumen intravascular.
7. Norepinefrina temprana para la hipotensión. Mientras que el agonista de angiotensina II tiene un papel limitado en shock séptico, este medicamento puede ser especialmente benéfico en pacientes con COVID-19 (regula ACE-2).
8. Escalar el soporte respiratorio (pasos); intente evitar la intubación si es posible.
 - Aceptar «hipoxemia permisiva» (mantener saturación de O₂ > 84%).
 - O₂ 1-6 L/min.
 - Cánula nasal de alto flujo (HFNC) de hasta 60-80 L/min.
 - Intento de posición en decúbito prono, si es posible.
 - Intubación por intubador experto.
 - Ventilación protectora de volumen; la presión de conducción más baja y la PEEP más baja posible. Mantenga las presiones de conducción < 15 cmH₂O.
 - Sedación moderada para evitar la autoextubación.

Un grupo de pacientes con COVID-19 se dete-riora muy rápidamente. La intubación y la ventila-ción mecánica pueden ser necesarias en estos pacientes.

9. Tratamiento de linfohistiocitosis secundaria o síndrome hemofagocítico, (fiebre, citopenias, aumento de ferritina, PCR, triglicéridos y transaminasas).
- «Dosis altas de corticosteroides». Metilprednisolona 120 mg cada ocho horas por al menos tres días, luego destete con control de CPR, IL-6, ferritina, etcétera.
 - Tocilizumab (inhibidor de IL-6) según las pautas de dosificación.
 - Considere el intercambio de plasma.

PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR CORONAVIRUS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Hasta la fecha no existe un tratamiento específico para la infección por coronavirus. Las evidencias reunidas a favor de ciertos agentes antirretrovirales y agentes antipalúdicos no son robustas todavía. Los pacientes con infección por coronavirus deben ser tratados sintomáticamente y se debe hacer un seguimiento de las fallas orgánicas. Como no hay un tratamiento definitivo hasta la fecha para esta enfermedad, la prevención se convierte en la máxima prioridad.

El Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades había emitido ciertas instrucciones de interés general que pretenden crear conciencia sobre la infección por el coronavirus y su prevención en niños.⁵⁷ Al respecto, los lactantes y niños pequeños no son capaces de asumir su propia responsabilidad, por lo que los padres, maestros y ciudadanos sensibles ante el problema deben asumir el compromiso de prevenir la propagación de la infección por coronavirus, siguiendo de cerca las actividades de los niños en el hogar, la escuela y los espacios públicos. Además, deben restringir las actividades de grupos grandes, limitar el tiempo de juego y mantener la distancia durante cualquier interacción. Del mismo modo, en el hogar y la escuela es imperativo mantener superficies y objetos (paredes, baños, sillas, mesas, tableros, artículos de juego, materiales de lectura) desinfectados a través de la limpieza continua, preferentemente con sustancias sanitizantes, ya que éstos siguen siendo los medios de contagio más frecuentes.⁵⁷

Una buena práctica es elegir juegos al aire libre en grupos muy pequeños y puede ser más beneficioso que en espacios cerrados, ya que la ventilación y la

posibilidad de mantener la distancia son mayores al aire libre. Por otra parte, los niños deben ser instruidos y vigilados para llevar a cabo actividades higiénicas constantes, como el lavado de manos, uso de gel sanitizante e identificar compañeros o personas potencialmente enfermas. Por otro lado, los profesionales de la salud tienen un papel fundamental en la prestación de servicios de salud que no se limita a las actividades asistenciales, por lo que deben participar en campañas de educación para niños y padres en las escuelas, en la comunidad y otros grupos sociales para sensibilizar a toda la población sobre esta pandemia. Además, cada persona debe ser capaz de conocer los factores de riesgo y reconocer cualquier síntoma o signo de alarma que deba ser atendido en una unidad de salud o permanecer aislada en tanto se define con certeza si tiene COVID-19.

En este momento, es de suma importancia asegurarnos los médicos y padres de familia que los niños se desinfecten adecuadamente las manos antes de entrar en contacto con otros miembros de la familia (especialmente ancianos y aquéllos que tienen enfermedades médicas debilitantes) para limitar la transmisión del coronavirus. Los niños mayores y los adolescentes se pueden capacitar y educar sobre los conceptos básicos de higiene y su relevancia en el contexto de esta pandemia. Además, deben evitar el contacto con personas u otros niños con historial de viaje reciente o con infecciones respiratorias o fiebre y no está por demás considerar que los viajes grupales de ocio o de estudios, así como los picnics deben ser desalentados.⁵⁸ En la *Figura 1* se resumen los posibles factores de riesgo que pueden ser susceptibles de intervención. Los niños y adolescentes que desarrollan fiebre e infecciones respiratorias deben ser evaluados en los centros de salud más cercanos con las precauciones adecuadas hasta que se descarte la infección por coronavirus.

ENFOQUE DE ATENCIÓN BASADO EN LA EVIDENCIA

Hasta la fecha no existe un tratamiento específico para la nueva enfermedad por coronavirus (COVID-19). Los pacientes a menudo reciben tratamiento sintomático y atención de apoyo.⁵⁹⁻⁶¹ Sin embargo, un manejo razonable de acuerdo a la evidencia disponible contra la infección por coronavirus en niños se muestra en la *Figura 2*. Los investigadores encontraron una posible utilidad de la hidroxicloro-

quina, medicamentos antirretrovirales e interferón en el tratamiento de la infección por coronavirus.⁶² Además, se reporta que los antibióticos deben ser utilizados en caso de sospecha o confirmación de infección bacteriana secundaria y neumonía. Asimismo, cuando se encuentre disponible puede ser utilizada la transfusión de plasma convaleciente.

La información sobre posibles terapéuticas contra el SARS-CoV-2 avanza a una velocidad vertiginosa. Recientemente se ha propuesto a la **ivermectina**, que es un potente antihelmíntico que ha mostrado ser eficaz para prevenir la replicación viral en un amplio espectro de virus, tales como el dengue, flavivirus e influenza. Muy recientemente, la ivermectina ha demostrado inhibición contra el SARS-CoV-2 hasta 5,000 veces a las 48 horas *in vitro*, pero no se informa si esta reducción se mantiene por más de 72 horas. Aun cuando su mecanismo de acción no es del todo claro, se sugiere que inhibe la importación nuclear de proteínas virales y del huésped. En un estudio observacional se encontró que los pacientes gravemente enfermos tratados con ivermectina tuvieron una importante reducción de la mortalidad y requirieron menos recursos terapéuticos,⁶³⁻⁶⁵ lo que ha despertado un gran interés de los clínicos para incluir este medicamento a los protocolos de atención de los pacientes con COVID-19.

En la actualidad, la prevención es la mejor opción para controlar la rápida propagación de la infección

por coronavirus. Los recién nacidos de madres infectadas con COVID-19 deben aislarse inmediatamente después del parto para prevenir en ellos la infección. Sin embargo, no hay evidencia de que la transmisión vertical de la infección de la madre al feto ocurra en el medio ambiente intrauterino.⁶⁶

No hay una vacuna específica disponible para la prevención de la infección por SARS-CoV-2, pero están en curso diversos ensayos que tienen este propósito; sin embargo, se ha recomendado que las personas no infectadas y los trabajadores de la salud deben vacunarse contra la influenza.⁶⁷

La guía anterior para el manejo de pacientes con COVID-19 tiene la virtud de resumir el tratamiento de los pacientes de acuerdo a los eventos fisiopatológicos que se han descrito en la literatura, pero aun con la incertidumbre de su verdadera eficacia. Debido a que los pacientes pediátricos no están gravemente afectados y la mortalidad en menores de nueve años es prácticamente nula, las guías disponibles se han enfocado a la población adulta; sin embargo, el uso de la hidroxicloroquina, la azitromicina, los glucocorticoides y el uso de la gammaglobulina humana hiperinmune y el soporte ventilatorio es de uso común en la población pediátrica.⁶⁸ Por otra parte, se ha expresado la necesidad de contar con dichas guías, pero sobre todo en pacientes con comorbilidades.⁶⁹ A pesar de la baja mortalidad y la baja tasa de infección



Figura 1: Medidas preventivas recomendadas contra la infección por coronavirus en niños. Modificado de: Shailendra KS.⁶²

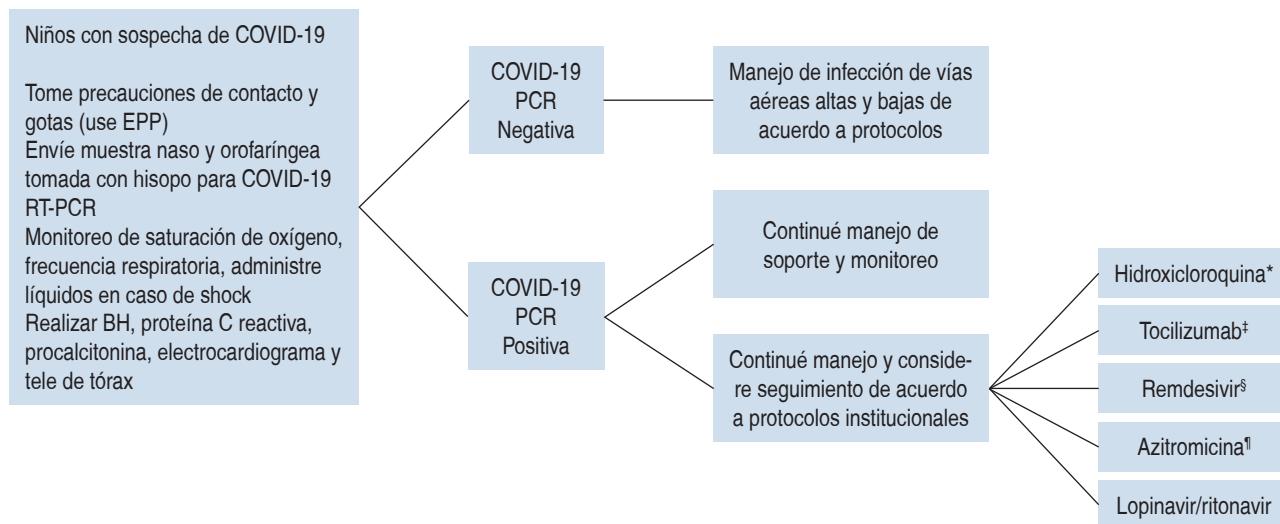


Figura 2: Enfoque actual del manejo de la infección por coronavirus en niños.

* Hidroxicloroquina 10 a 13 mg/kg (máximo 600 mg/dosis) dosis de carga, posteriormente 6.5 mg/kg (máximo 200 mg/dosis). Algunas guías recomiendan iniciarla en todos los pacientes con COVID-19. † Tocilizumab: dosis de 8-12 mg/kg dosis única. Los inhibidores de la interleuquina-6 se usan en niños con rápido deterioro.

§ Remdesivir, medicamento antiviral en investigación. ¶ Azitromicina 10 mg/kg/día, un día, después 5 mg/kg/día por cuatro días. Lopinavir/ritonavir dosis de 15-25 kg. 200-50 mg: 26 a 35 kg. 300-75 mg > 35 kg: 400 mg-100 mg vía oral dos veces al día por cinco días.

Modificado de: Shailendra KS.⁶²

entre niños y adolescentes, ellos desempeñan un papel crucial en la propagación de la infección en esta pandemia por coronavirus. Por lo tanto, se deben adoptar medidas de prevención adecuadas, identificación temprana y aislamiento útil para alterar el curso de esta pandemia.

REFERENCIAS

- Shen K, Yang Y, Wang T, Zhao D, Jiang Y, Jin R et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts consensus statement. *World J Pediatr.* 2020; 16: 223-231. Available in: <http://dx.doi.org/10.1007/s12519-020-00343-7>.
- Chen ZM, Fu JF, Shu Q, Chen YH, Hua CZ, Li FB et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr.* *World J Pediatr.* 2020; 16 (3): 240-246. Available in: <http://dx.doi.org/10.1007/s12519-020-00345-5>.
- Yan R, Qing D , Zhong S, Yuan Y, Shou D , Hong J et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak—an update on the status. *Mil Med Res.* 2020; 7 (1): 11. Available in: <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>.
- Kuldeep D, Khan S, Ruchi T, Maryam D, Yashpal S et al. COVID-19, an emerging coronavirus infection: advances and prospects in designing and developing vaccines, immunotherapeutics, and therapeutics. *Hum Vaccin Immunother.* 2020; 16 (6): 1232-1238. doi: 10.1080/21645515.2020.1735227.
- Yang Y, Md S, Jin W, Yuan L, Xin C. Traditional Chinese medicine in the treatment of patients infected with 2019-new coronavirus (SARS-CoV-2): a review and perspective. *Int J Biol Sci.* 2020; 16 (10): 1708-1717. doi: 10.7150/ijbs.45538.
- American Academy of Pediatrics. Children and COVID-19: state level data report. Available in: <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections-children-and-covid-19-state-level-data-report/>.
- Yang P, Liu P, Li D, Zhao D. Corona virus disease 2019, a growing threat to children? *J Infect.* 2020; 80 (6): 671-693. Advance online publication. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.024>.
- Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet.* 2020b; 395 (10226): 809-815. [Cited 2020 Mar 23]. Available in: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620303603>.
- Lu Q, Shi Y. Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: what neonatologist need to know. *J Med Virol.* 10.1002/jmv.25740. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/jmv.25740>. [Cited 2020 Mar 23]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.25740>.
- Cruz AT, Zeichner SL. COVID-19 in children: initial characterization of the pediatric disease. *Pediatrics.* 2020; 145 (6): e20200834.
- Kam K, Yung CF, Cui L, Lin Tzer Pin R, Mak TM, Maiwald M et al. A well infant with coronavirus disease 2019 (COVID-19) with high viral load. *Clin Infect Dis.* 2020; 71 (15): 847-849. Advance online publication. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa201>. [Cited 2020 Mar 23]. <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa201/5766416>. doi: 10.1093/cid/ciaa201.

12. Asociación Española de Pediatría en Atención Primaria. Manejo del paciente pediátrico ante la sospecha de infección por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 en Atención Primaria (COVID-19) AEPap-SEIP/AEP-SEPEAP. Disponible en: https://www.aepap.org/sites/default/files/noticia/archivosadjuntos/2020_04_07_covid_ap.pdf.
13. Jonas F. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020; [Online ahead of print] PMID: 32202343. doi: 10.1111/apa.15270.
14. Yuanyuan D, Xi M, Yabin H, Xin Q, Fan J et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics.* 2020; 145 (6): e20200702. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>.
15. Wenhui L, Michael J, Natalya V, Jianhua S, Swee K et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 2003; 426 (6965): 450-544. PMID: 14647384, PMCID: PMC7095016, doi: 10.1038/nature02145.
16. Hussin A, Siddappa N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020; 109: 102433. [Online ahead of print] PMID: 32113704 PMCID: PMC7127067, doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433.
17. CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children—United States February 12–April 2, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 422 MMWR.
18. Ying-H, Lin C, Zhen-Shun CH, Hong C, Tong D, Yi-Pin F et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res.* 2020; 7: 4. PMID: 3202900PMCID: PMC7003341, doi: 10.1186/s40779-020-0233-6.
19. Yun-Yun W, Ying-Hui J, Xue-Qun R, Yi-Rong L, Xiao-Chun Z, Xian-Tao Z et al. Updating the diagnostic criteria of COVID19 “suspected case” and “confirmed case” is necessary. *Mil Med Res.* 2020; 7 (1): 17. PMID: 32245396 PMCID: PMC7125052, doi: 10.1186/s40779-020-00245-9.
20. Zheng Ye, Yun Zhang, Yi Wang, Zixiang Huang, Bin Song. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol.* 2020; 30: 4381-4389. Available in: <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06801-0>.
21. Tao A, Zhenlu Y, Hongyan H, Chenao Z, Chong C, Wenzhi L et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1,014 cases. *Radiology.* 2020; 296 (2): E33-340. [Online ahead of print] PMID: 32101510, doi: 10.1148/radiol.2020200642.
22. AEMPS. Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2. Available in: <https://www.aemps.gob.es/>.
23. Bin C, Yeming W, Danning W, Wen L, Jingli W. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med.* 2020; 382: 1787-1799. doi: 10.1056/NEJMoa2001282.
24. WHO. “Solidarity” clinical trial for COVID-19 treatments. Available in: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
25. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr., Tshiani MO, Proshan M, Mukadi D et al. A randomized, controlled trial of ebola virus disease therapeutics. *N Engl J Med.* 2019; 381 (24): 2293-2303. doi: 10.1056/NEJMoa1910993.
26. Cao YC, Deng QX, Dai SX. Remdesivir for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 causing COVID-19: An evaluation of the evidence. *Travel Med Infect Dis.* 2020; 35: 101647. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101647.
27. Zhonghua J, He H, Xi Za Z. Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. [Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia]. 2020;43 (3): 185-188. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.is sn.1001-0939.2020.03.009. PMID: 32164085.
28. World Health Organization. WHO discontinues hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir treatment arms for COVID-19. Available in: <https://www.who.int/news-room/detail/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19>.
29. Ohe M, Shida H, Jodo S, Kusunoki Y, Seki M, Furuya K et al. Macrolide treatment for COVID-19: will this be the way forward?. *Biosci Trends.* 2020; 14 (2): 159-160. doi: 10.5582/bst.2020.03058.
30. Fu B, Xu X, Wei H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? *J Transl Med.* 2020; 18 (1): 164. Published 2020; 18: 164. doi: 10.1186/s12967-020-02339-3.
31. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents.* 2020; 55 (5): 105954. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954.
32. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol.* 2020; 92 (7): 814-818. doi: 10.1002/jmv.25801.
33. Rosa SGV, Santos WC. Clinical trials on drug repositioning for COVID-19 treatment. *Rev Panam Salud Publica.* 2020; 44: e40. Available in: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.40>.
34. Lythgoe P, Middleton P. Ongoing clinical trials for the management of the COVID-19 pandemic. *Trends Pharmacol Sci.* 2020; 41 (6): 363-382.
35. Li W, Shen A, Ling W, Tanaka Y, Zhang W. TMPRSS2: a potential target for treatment of influenza virus and coronavirus infections. *Biochimie.* 2017; 142: 1-10.
36. Steinmetzer T, Hardes K. The antiviral potential of host protease inhibitors. Activation of Viruses by Host Proteases. 2018; 279-325. doi: 10.1007/978-3-319-75474-1_11.
37. Laporte M, Naesens L. Airway proteases: an emerging drug target for influenza and other respiratory virus infections. *Curr Opin Virol.* 2017; 24: 16-24. doi: 10.1016/j.coviro.2017.03.018.
38. Maggini S, Pierre, Calder A. Immune function and micronutrient requirements change over the life course. *Nutrients.* 2018; 10 (10): 1531.
39. Aartjan J, Sjoerd H, Van den W, Amy C, Ralph S, Eric J, Martijn J. Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog.* 2010; 6 (11): e1001176. doi: 10.1371/journal.ppat.1001176.
40. Gupta R, Ghosh A, Singh AK, Misra A. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. *Diabetes Metab Syndr.* 2020; 14 (3): 211-212. doi: 10.1016/j.dsx.2020.03.002.
41. Wrobel J, Power R, Toborek M. Biological activity of selenium: revisited. *IUBMB Life.* 2016; 68 (2): 97-105. doi: 10.1002/iub.1466.

42. Rayman M. Selenium and human health. *Lancet.* 2012; 379 (9822): 1256-1268. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61452-9.
43. Holger S, Saleh A, Mohamed A, Frank, Helmut S. Dietary selenium in adjuvant therapy of viral and bacterial infections. *Adv Nutr.* 2015; 6 (1): 73-82. Available in: <https://doi.org/10.3945/an.114.007575>.
44. Carr A. A new clinical trial to test high-dose vitamin C in patients with COVID-19. *Crit Care.* 2020; 24 (1): 133. doi: 10.1186/s13054-020-02851-4.
45. Grand W, Lahore H, McDonnell S, Baggerly C, French C, Aliano J et al. Nutrients. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients.* 2020; 12 (4): 988. doi: 10.3390/nu12040988.
46. Jakovac H. COVID-19 and vitamin D-is there a link and an opportunity for intervention? *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020; 318 (5): E589. doi: 10.1152/ajpendo.00138.2020.
47. Zhang R, Wang X, Ni L, Di X, Ma B, Niu S, Liu C. COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sci.* 2020; 250: 117583. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117583.
48. Habtemariam S, Daglia M, Sureda A, Selamoglu Z, Gulhan MF, Nabavi S. Melatonin and respiratory diseases: a review. *Curr Top Med Chem.* 2017; 17 (4): 467-488.
49. Sodhi M, Etminan M. Therapeutic potential for tetracyclines in the treatment of COVID-19. *Pharmacotherapy.* 2020; doi: 10.1002/phar.2395.
50. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): the perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol.* 2020; 214: 108393. doi: 10.1016/j.clim.2020.108393.
51. Qing Y, Wang B, Mao J. Cytokine storm in COVID19 and treatment. *Journal of Infection.* 2020; 80 (6): 607-613. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>.
52. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol.* 2020; 127: 104362. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104362.
53. Carsana L, Sonsogni A, Nars A, Rossi R, Pellegrinelli A, Zerbi P et al. Pulmonary post-mortem findings in a large series of COVID-19 cases from Northern Italy. *MedRxiv* 2020.04.19.20054262; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.19.20054262>.
54. Li T, Lu H, Zhang W. Clinical observation and management of COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9 (1): 687-690. doi: 10.1080/22221751.2020.174132.
55. Li T. Diagnosis and clinical management of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: an operational recommendation of Peking Union Medical College Hospital (V2.0). *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9 (1): 582-585. doi: 10.1080/22221751.2020.1735265.
56. Marik P. EVMS. Critical care Covid-19 management protocol. Eastern Virginia Medical School, Norfolk, VA April 15th 2020. EVMS COVID. Available in: https://www.evms.edu/covid-19/medical_information_resources/.
57. Centers for Disease Control and Prevention (2020) Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Centers for Disease Control and Prevention. [Cited 2020 Mar 22]. https://www.cdc.gov/Coronavirus/2019ncov/faq.html?CDC_AA_refVal=1
58. Lineamientos para la prevención, detección y atención de Covid-19 en niñas, niños y adolescentes (NNA) Secretaría de Salud. México. Disponible en: https://coronavirus.gob.mx/wpcontent/uploads/2020/05/Lineamientos_prevencion_deteccion_atencion_COVID_NNA-1.pdf.
59. Wu JT, Leung K, Bushman M, Kishore N, Niehus R, De Salazar PM et al. Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. *Nat Med.* 2020a; 26 (4): 506-510. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0822-7>. Available in: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0822-7>.
60. Wu D, Wu T, Liu Q, Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: what we know. *Int J Infect Dis.* 2020b; <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.004> [Cited 2020; 94: 44-48. [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(20\)30123-5/abstract](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(20)30123-5/abstract).
61. Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: different points from adults. *Pediatr Pulmonol.* 2020; 55 (5): 1169-1174. Available in: <https://doi.org/10.1002/ppul.24718>. Available in: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ppul.24718>.
62. Shailendra KS. Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and therapeutics. *Coronavirus disease. 2019 (Covid-19).* ISBN 978-981-15-4813-0 ISBN 978-981-15-4814-7 (eBook) <https://doi.org/10.1007/978-981-15-4814-7>.
63. Wu R, Wang L, Dina KH, Shannar A, Peter R, Chou PJ et al. An update on current therapeutic drugs treating COVID-19. *Curr Pharmacol Rep.* 2020; 1-15. doi: 10.1007/s40495-020-00216-7.
64. Sharun K, Dhamma K, Patel SK, Pathak M, Tiwari R, Raj SB et al. Ivermectin, a new candidate therapeutic against SARS-CoV-2/COVID-19. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2020; 19 (1): 23. doi: 10.1186/s12941-020-00368-w.
65. Amit N, Patel M, Sapan S, Desai M, David W, Grainger. Mandip R, Mehra M. Usefulness of ivermectin in COVID-19 illness. Available in: <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoId=96116>.
66. Paraluppi V, Pintus MC, Fanos V, Marcialis MA. COVID-19 in newborns and in children: the state of the art. *J Ped Neonat Individual Med [Internet].* 2020Mar.28 [cited 2020Oct.16];9(1):e090138. Available from: <https://jpnm.com/index.php/jpnm/article/view/090138>
67. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: a systemic review. *J Med Virol.* 2020; 92 (5): 479-490.
68. Carlotti APCP, Carvalho WB, Johnston C, Rodriguez IS, Delgado AF. COVID-19 diagnostic and management protocol for pediatric patients. *Clinics (Sao Paulo).* 2020; 75: e1894. doi:10.6061/clinics/2020/e1894.
69. Dayal D. We urgently need guidelines for managing COVID-19 in children with comorbidities *Acta Paediatr.* 2020; 10.1111/apa.15304. doi: 10.1111/apa.15304.

Correspondencia:**Raymundo Rodríguez-Herrera**

E-mail: raymundo.rdz@gmail.com